

ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Курс лекций

Минск БГМУ 2013

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Курс лекций



Минск БГМУ 2013

УДК 616-092 (042.4)
ББК 52.5 я73
Т43

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 30.10.2013 г., протокол № 2

А в т о р ы: д-р мед. наук, проф. Ф. И. Висмонт; канд. мед. наук, доц. А. В. Чантурия; канд. мед. наук, доц. Н. А. Степанова; канд. биол. наук, доц. С. А. Жадан; канд. биол. наук, доц. Д. М. Попутников; канд. мед. наук, доц. О. Г. Шуст; канд. мед. наук, доц. Э. Н. Кучук; канд. мед. наук, ст. преп. Л. С. Лемешонок; канд. мед. наук, доц. Т. Н. Афанасьева; д-р мед. наук, проф. А. А. Кривчик; д-р мед. наук, проф. Е. В. Леонова; канд. мед. наук, доц. А. Н. Глебов; канд. мед. наук, ассист. А. Ф. Висмонт

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. М. К. Недзьведь; д-р мед. наук, проф. Л. М. Лобанок

Типовые патологические процессы : курс лекций / Ф. И. Висмонт [и др.] –
Т43 Минск : БГМУ, 2013. – 236 с.

ISBN 978-985-528-933-4.

Приведены сведения о предмете, цели, задачах и разделах дисциплины «Патология». С учетом современных представлений излагаются основные понятия нозологии, общее учение о болезни, вопросы общей этиологии и общего патогенеза, наиболее часто встречающиеся типовые патологические процессы, а также основные типовые формы патологии органов и систем.

Предназначен для студентов фармацевтического факультета.

УДК 616-092 (042.4)
ББК 52.5 я73

ISBN 978-985-528-933-4

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2013

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 то же 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 освещения 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 общей и частной патологии. Речь идет, прежде всего, о закономерностях возникновения, развития и исхода болезни человека, о таких центральных проблемах медицинской науки, как общая этиология и патогенез, компенсаторно-приспособительные реакции организма, типовые патологические процессы. Приведены современные представления об этиологии и патогенезе, а также принципах терапии типовых форм патологии органов и систем.

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. 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-корр. 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 — аспаргат-аминотрансфераза
АТФаза — аденозинтрифосфатаза
АФК — активные формы кислорода
АХ — ацетилхолин
БАФ (ФАВ) — биологически (физиологически) активное вещество
БКН — белко-калорийная недостаточность
БТШ — белки теплового шока
ВГ — венозная гиперемия
ВНД — высшая нервная деятельность
ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения
ВПр — врожденные пороки развития
ГГНС — гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковая система
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа
ГИ — гиперинсулинемия
ГК — глюкокортикоиды
ГКГС — главный комплекс гистосовместимости
Гл-6 — глюкозо-6-фосфат
ГМФ — гуанозинмонофосфат
ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДА — дофамин
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)
ДН — дыхательная недостаточность
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕК — естественные киллеры
ЖЕЛ — жизненная емкость лёгких
ЖК — жирные кислоты

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБ — инфекционная болезнь
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИД — иммунодефицит
ИЗСД — инсулинзависимый сахарный диабет
ИИ — ионизирующее излучение
ИЛ — интерлейкин(ы)
ИНСД — инсулиннезависимый сахарный диабет
ИП — инфекционный процесс
ИР — инсулинорезистентность
ИФ — интерферон
КА — катехоламины
КЛ — кортиколиберин
КТ — кетоновые тела
КЩР (КОС) — кислотно-щелочное равновесие (кислотно-основное состояние)
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 лёгких
МКБ-10 — Международная классификация болезней, 10-й пересмотр
МОД — минутный объем дыхания
МОК — минутный объем кровообращения
МП — мембранный потенциал
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 лёгких
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз

ООЛ — остаточный объем лёгких
ООФ — ответ острой фазы
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПВ — протромбиновое время
ПГ — простагландин(ы)
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
РНК — рибонуклеиновая кислота
СД — сахарный диабет
СЖК — свободные жирные кислоты
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
Т₃ — трийодтиронин
Т₄ — тетраiodтиронин (тироксин)
ТК — титрационная кислотность
ТЛ — тиролиберин
ТТГ — тиреотропный гормон (тиреотропин)
УОК — ударный объем крови
ФАТ — фактор активации тромбоцитов
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость лёгких
ФЛ — фосфолипиды
ФНО- α — фактор некроза опухолей α
ФОЕЛ — функциональная остаточная ёмкость лёгких
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин)
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
ЦНС — центральная нервная система
Ca²⁺ — катион(ы) кальция; ионизированный (свободный) кальций
CD — кластер дифференцировки
Cl⁻ — анион(ы) хлора
H⁺ — протон(ы) водорода
[H⁺] — концентрация протонов водорода
Hb — гемоглобин
HbCO₂ — карбгемоглобин
HbO₂ — оксигемоглобин
HLA — номенклатура человеческих лейкоцитарных антигенов
Ht (HCT) — гематокрит
Ig — иммуноглобулин(ы)
K⁺ — катион(ы) калия
[K⁺] — концентрация катионов калия
MetHb — метгемоглобин
Mg²⁺ — катион(ы) магния
Na⁺ — катион(ы) натрия
[Na⁺] — концентрация катионов натрия
paCO₂ — парциальное напряжение двуокиси углерода в артериальной крови
paO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
pCO₂ — парциальное давление двуокиси углерода
pO₂ — парциальное давление кислорода
pvCO₂ — парциальное напряжение двуокиси углерода в венозной крови
pvO₂ — парциальное напряжение кислорода в венозной крови

1. ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Нарушение жизнедеятельности организма человека при различных экстремальных состояниях и заболеваниях всегда так или иначе связано с изменением функционирования клеток. Клетка является структурно-функциональной единицей тканей и органов. В ней протекают процессы, лежащие в основе энергетического и пластического обеспечения структур и функций тканей. Под действием неблагоприятных факторов окружающей среды нарушение функционирования клеток может приобретать стойкий характер и быть обусловленным их повреждением. Патология всегда начинается с повреждения, когда адаптационные возможности становятся несостоятельными. Любой патологический процесс протекает с большей или меньшей степенью и масштабом повреждения клеток, которое выражается в определенном нарушении их структуры и функций. Исходя из этого, под **повреждением клетки** понимают такие изменения ее структуры, обмена веществ, физико-химических свойств и функций, которые ведут к нарушению ее жизнедеятельности и которые сохраняются после удаления повреждающего агента. Однако, принимая во внимание, что организм, как система, есть совокупность элементов и связей между ними, природу болезни необходимо рассматривать с двояких позиций — структурно-метаболических и информационных, поскольку она связана как с повреждением самих клеток, их исполнительного клеточного аппарата, так и с нарушением информационных процессов — сигнализации, рецепции и межклеточных связей, т. е. с дисрегуляцией, а по терминологии Г. Н. Крыжановского — с дисрегуляторной патологией. В то же время, несмотря на разнообразие патогенных факторов, действующих на клетки, они отвечают принципиально однотипными реакциями, в основе которых лежат тканевые механизмы клеточной альтерации. Таким образом, повреждение следует рассматривать как типовой патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, структурной целостности клетки, а также ее функциональной способности.

Переходя к конкретным аспектам патофизиологии повреждения, исходя из учения основоположника клеточной патологии Р. Вирхова, учитывая «приоритет повреждения элементов над расстройством связи», вначале рассмотрим типовые нарушения внутриклеточного гомеостаза, патохимические и патофизиологические аспекты повреждения клетки, ее исполнительного аппарата.

1.1. ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Непосредственной причиной нарушения функционирования клетки служат изменения в ее окружении, в то время как повреждение клетки вызвано действием на нее повреждающих агентов. Повреждение клетки, сущность которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, может быть результатом непосредственного (прямых) или опосредованного вследствие расстройства межклеточного взаимодействия нарушения постоянства внутренней среды самого организма (гипоксия, ацидоз, алкалоз, гипогликемия, гиперкалиемия, повы-

шение содержания в организме конечных продуктов метаболизма), воздействия множества патогенных факторов, которые подразделяются на три основные группы: физического, химического и биологического характера.

Среди факторов физического характера причинами повреждения клеток наиболее часто являются следующие:

- механические воздействия: они обуславливают нарушение структуры плазмолеммы и мембран субклеточных образований;
- температурный фактор: повышенная температура среды, в которой находится клетка, до 45–50 °С и более может привести к денатурации белка, нуклеиновых кислот, декомпозиции липопротеидных комплексов, повышению проницаемости клеточных мембран и другим изменениям. Значительное снижение температуры может обусловить существенное замедление или необратимое прекращение метаболических процессов в клетке, кристаллизацию внутриклеточной жидкости и разрыв мембран;
- изменения осмотического давления в клетке: накопление в ней продуктов неполного окисления органических субстратов, а также избытка ионов сопровождается током жидкости в клетку по градиенту осмотического давления, набуханием ее и растяжением (вплоть до разрыва) ее плазмолеммы и мембран органелл. Снижение внутриклеточного осмотического давления или повышение его во внеклеточной среде ведет к потере клеткой жидкости, ее сморщиванию (пикнозу) и нередко к гибели;
- воздействие ионизирующей радиации, обуславливающей образование свободных радикалов и активацию перекисных свободно-радикальных процессов, продукты которых повреждают мембраны и денатурируют ферменты клеток;
- гравитационные, электромагнитные факторы.

Повреждение клеток нередко вызывают воздействия факторов химической природы. К их числу относятся разнообразные вещества экзогенного и эндогенного происхождения: кислоты, щелочи, соли тяжёлых металлов, яды растительного и животного происхождения, продукты нарушенного метаболизма. Так, цианиды подавляют активность цитохромоксидазы. Этанол и его метаболиты ингибируют многие ферменты клетки. Вещества, содержащие соли мышьяка, угнетают пируватоксидазу. Неправильное применение лекарственных средств также может привести к повреждению клеток. Например, передозировка строфантина обуславливает значительное подавление активности K^+/Na^+ -АТФазы сарколеммы клеток миокарда, что ведет к дисбалансу интрацеллюлярного содержания ионов и жидкости.

Важно, что повреждение клетки может быть обусловлено как избытком, так и дефицитом одного и того же фактора. Например, избыточное содержание кислорода в тканях активизирует процесс ПОЛ, продукты которого повреждают ферменты и мембраны клеток. С другой стороны, снижение содержания кислорода обуславливает нарушение окислительных процессов, понижение образования АТФ и, как следствие, расстройство функций клетки.

Частыми причинами повреждения клеток являются факторы биологического происхождения: вирусы, риккетсии, микробы, паразиты, грибки. Продукты их жизнедеятельности вызывают расстройство функций клеток, нарушают течение

в них метаболических реакций, проницаемость или даже целостность мембран, подавляют активность клеточных ферментов.

Повреждение клеток нередко обуславливается факторами иммунных и аллергических процессов. Они могут быть вызваны, в частности, сходством антигенов, например, микробов и клеток организма.

Повреждение может быть также результатом образования антител или влияния Т-лимфоцитов, действующих против неизмененных клеток организма вследствие мутации в геноме В- или Т-лимфоцитов иммунной системы.

Важную роль в поддержании метаболических процессов в клетке играют вещества, поступающие в нее из окончаний нейронов, в частности, нейромедиаторы, трофогены, нейропептиды. Уменьшение или прекращение их транспорта является причиной расстройства обмена веществ в клетках, нарушения их жизнедеятельности и развития патологических состояний, получивших название нейроdistрофий.

Кроме указанных факторов, повреждение клеток нередко бывает обусловлено значительно повышенной функцией органов и тканей. Например, при длительной чрезмерной физической нагрузке возможно развитие сердечной недостаточности в результате нарушения жизнедеятельности кардиомиоцитов.

Повреждение клетки может быть результатом действия не только патогенных факторов, но и следствием генетически запрограммированных процессов. Примером может служить гибель эпидермиса, эпителия кишечника, эритроцитов и других клеток в результате процесса их старения. К механизмам старения и смерти клетки относят постепенное необратимое изменение структуры мембран, ферментов, нуклеиновых кислот, истощение субстратов метаболических реакций, снижение устойчивости клеток к патогенным воздействиям.

Таким образом, по происхождению все причинные факторы повреждения клетки можно подразделить на экзогенные и эндогенные, инфекционного и неинфекционного генеза.

1.2. ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

В зависимости от скорости развития и выраженности основных проявлений повреждение клетки может быть острым и хроническим. В зависимости от степени нарушения внутриклеточного гомеостаза повреждение бывает обратимым и необратимым.

Выделяются два патогенетических варианта повреждения клеток.

Насильственный вариант развивается в случае действия на исходно здоровую клетку физических, химических и биологических факторов, интенсивность которых превышает обычные возмущающие воздействия, к которым клетка адаптирована. Наиболее чувствительны к данному варианту повреждения функционально малоактивные клетки, обладающие малой мощностью собственных гомеостатических механизмов.

Цитопатический вариант возникает в результате первичного нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клетки. В этом случае фактором, запускающим патогенетические механизмы повреждения, являются естественные для данной клетки возмущающие стимулы, которые в этих усло-

виях становятся повреждающими. К цитопатическому варианту относятся все виды повреждения клетки вследствие отсутствия каких-либо необходимых ей компонентов (гипоксическое, при голодании, гиповитаминоз, нейротрофическое, при антиоксидантной недостаточности, при генетических дефектах и др.). К цитопатическому повреждению наиболее чувствительны те клетки, интенсивность возмущений которых (а, следовательно, и функциональная активность) в естественных условиях очень высоки (нейроны, миокардиоциты).

На уровне клетки повреждающие факторы «включают» несколько патогенетических звеньев. К их числу относят:

- расстройство процессов энергетического обеспечения клеток;
- повреждение мембран и ферментных систем;
- дисбаланс ионов и жидкости;
- нарушение генетической программы и/или ее реализации;
- расстройство механизмов регуляции функции клеток.

Нарушение энергетического обеспечения процессов, протекающих в клетках, часто является инициальным и ведущим механизмом их альтерации. Энергоснабжение может страиваться на этапах синтеза АТФ, ее доставки и использования.

Нарушение процессов энергообеспечения, в свою очередь, может стать одним из факторов расстройств функции мембранного аппарата клеток, их ферментных систем (АТФазы актомиозина, K^+/Na^+ -зависимой АТФазы плазмолеммы, Mg^{2+} -зависимой АТФазы «кальциевой помпы» саркоплазматического ретикулума и др.), баланса ионов и жидкости, снижения мембранного потенциала, а также механизмов регуляции клетки.

Повреждение мембран и ферментов играет существенную роль в расстройстве жизнедеятельности клетки, а также переходе обратимых изменений в ней в необратимые. Это обусловлено тем, что основные свойства клетки в существенной мере зависят от состояния ее мембран и связанных с ними энзимов.

Одним из важнейших механизмов повреждения мембран и ферментов является интенсификация перекисного окисления их компонентов. Образующиеся в больших количествах радикалы кислорода (супероксид и гидроксильный радикал) и липидов вызывают:

- изменение физико-химических свойств липидов мембран, что обуславливает нарушение конформации их липопротеидных комплексов и в связи с этим снижение активности белков и ферментных систем, обеспечивающих рецепцию гуморальных воздействий, трансмембранный перенос ионов и молекул, структурную целостность мембран;
- изменение физико-химических свойств белковых мицелл, выполняющих структурную и ферментные функции в клетке;
- образование структурных дефектов в мембранах — простейших каналов (кластеров) вследствие внедрения в них продуктов ПОЛ. Указанные процессы, в свою очередь, обуславливают нарушение важных для жизнедеятельности клеток процессов — возбудимости, генерации и проведения нервного импульса, обмена веществ, восприятия и реализации регулирующих воздействий, межклеточного взаимодействия и др.

В норме состав и состояние мембран модифицируется не только свободно-радикальными и липоперексидными процессами, но также мембраносвязанными, свободными (солюбилизованными) и лизосомальными ферментами: липазами, фосфолипазами, протеазами. Под влиянием патогенных факторов их активность или содержание в гиалоплазме клетки может повыситься (в частности, вследствие развития ацидоза, способствующего увеличению выхода ферментов из лизосом и их последующей активации, проникновению ионов кальция в клетку). В связи с этим интенсивному гидролизу подвергаются глицерофосфолипиды и белки мембран, а также ферменты клеток. Это сопровождается значительным повышением проницаемости мембран и снижением кинетических свойств ферментов.

В результате действия гидролаз (главным образом липаз и фосфолипаз) в клетке накапливаются СЖК и лизофосфолипиды, в частности, глицерофосфолипиды (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин). Они получили название амфифильных соединений в связи со способностью проникать и фиксироваться как в гидрофобной, так и в гидрофильных средах мембран клеток (амфи означает «оба», «два»). Накопление в большом количестве амфифилов в мембранах, что так же, как и избыток гидроперекисей липидов, ведет к формированию кластеров и микроразрывов в них. Повреждение мембран и ферментов клеток является одной из главных причин существенного расстройства жизнедеятельности клеток и нередко приводит к их гибели.

Дисбаланс ионов и жидкости в клетке. Как правило, нарушение трансмембранного распределения, а также внутриклеточного содержания и соотношения различных ионов развивается вслед за или одновременно с расстройствами энергетического обеспечения и сочетается с признаками повреждения мембран и ферментов клеток. В результате этого существенно изменяется проницаемость мембран для многих ионов. В наибольшей мере это относится к калию, натрию, кальцию, магнию, хлору, то есть ионам, которые принимают участие в таких жизненно важных процессах, как возбуждение, его проведение, электромеханическое сопряжение и др.

Следствием дисбаланса ионов является изменение мембранного потенциала покоя и действия, а также нарушение проведения импульса возбуждения. Эти изменения имеют важное значение, поскольку они нередко являются одним из важных признаков наличия и характера повреждения клеток. Примером могут служить изменения ЭКГ при повреждении клеток миокарда, ЭЭГ при нарушении структуры и функций нейронов головного мозга.

Нарушения внутриклеточного содержания ионов обуславливают изменение объема клеток вследствие дисбаланса жидкости. Это может проявляться гипергидратацией клетки. Так, например, повышение содержания ионов натрия и кальция в поврежденных клетках сопровождается увеличением в них осмотического давления. В результате этого в клетках накапливается вода. Клетки при этом набухают, объем их увеличивается, что сопровождается увеличением растяжения, нередко микроразрывами цитолеммы и мембран органелл. Напротив, дегидратация клеток (например, при некоторых инфекционных заболеваниях, обуславливающих потерю воды) характеризуется выходом из них жидкости и

растворенных в ней белков (в том числе ферментов), а также других органических и неорганических водорастворимых соединений. Внутриклеточная дегидратация нередко сочетается со сморщиванием ядра, распадом митохондрий и других органелл.

Одним из существенных механизмов расстройства жизнедеятельности клетки является *повреждение генетической программы и (или) механизмов ее реализации*. Основными процессами, ведущими к изменению генетической информации клетки, являются мутации, дерепрессия патогенных генов (например, онкогенов), подавление активности жизненно важных генов (например, регулирующих синтез ферментов) или внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК (например, ДНК онкогенного вируса, аномального участка ДНК другой клетки). Помимо изменений в генетической программе, важным механизмом расстройства жизнедеятельности клеток является нарушение реализации этой программы, главным образом, в процессе клеточного деления при митозе или мейозе.

Важным механизмом повреждения клеток является *расстройство регуляции внутриклеточных процессов*. Это может быть результатом нарушений, развивающихся на одном или нескольких уровнях регуляторных механизмов:

- на уровне взаимодействия БАВ (гормонов, нейромедиаторов и др.) с рецепторами клетки;
- на уровне клеточных «вторых посредников» (мессенджеров) нервных влияний цАМФ и цГМФ, образующихся в ответ на действие «первых посредников» — гормонов и нейромедиаторов. Примером может служить нарушение формирования мембранного потенциала в кардиомиоцитах при накоплении в них цАМФ, что является, в частности, одной из возможных причин развития сердечных аритмий;
- на уровне метаболических реакций, регулируемых циклическими нуклеотидами или другими внутриклеточными факторами. Так, нарушение процесса активации клеточных ферментов может существенно изменить интенсивность метаболических реакций и, как следствие, привести к расстройству жизнедеятельности клетки.

Рассмотрев патохимические аспекты повреждения клетки, необходимо не забывать, что проблема клеточного повреждения имеет и другую, очень важную сторону — информационный аспект проблемы повреждения клетки. Связь между клетками, те сигналы, которыми они обмениваются, тоже могут быть источниками болезни.

В большинстве случаев клетки в организме управляются химическими регуляторными сигналами, а именно: гормонами, медиаторами, антителами, субстратами, ионами. Недостаток или отсутствие того или иного сигнала, как и избыток, может воспрепятствовать включению тех или иных адаптивных программ или способствовать излишне интенсивному, а, возможно, ненормально долгому их функционированию, что приводит к определенным патологическим последствиям. Особый случай представляет достаточно распространенная ситуация, когда клетка ошибочно принимает один сигнал за другой — так называемая мимикрия биорегуляторов, приводящая к серьезным регуляторным расстройствам. Примерами болезней, вызванных патологией сигнализации, могут

служить: паркинсонизм, квашиоркор, ИЗСД (патология, обусловленная дефицитом сигнала), болезнь фон Базедова, синдром Иценко–Кушинга, ожирение (патология, обусловленная избытком сигнала). Особенно ярко видна патогенность избытка субстратов на примере ожирения.

В ряде случаев, даже при адекватной сигнализации, клетка не в состоянии ответить должным образом, если она «слепа и глуха» по отношению к данному сигналу. Именно такая ситуация создается при отсутствии или дефиците рецепторов, соответствующих какому-либо биорегулятору. В частности, примером такой патологии может служить семейная наследственная гиперхолестеринемия, патогенез которой связан с дефектом белка-рецептора, ответственного за распознавание клетками сосудистой стенки и некоторых других тканей и органов белкового компонента ЛПНП и ЛПОНП — апопротеина В, а также инсулинрезистивная форма сахарного диабета.

Однако, даже при адекватной сигнализации и правильном распознавании сигналов клеточными рецепторами, клетки не в состоянии подключить надлежащие адаптационные программы, если отсутствует передача информации от рецепторов поверхностной мембраны внутрь клетки. По современным представлениям механизмы, опосредующие внутриклеточную передачу сигнала на геном клетки, разнообразны. Особое значение имеют пути пострецепторной передачи сигналов в клетке через систему G-белков (гуанозинтрифосфатсвязывающих белков). Эти белки-передатчики занимают ключевое положение в обмене информацией между поверхностно расположенными на клеточных мембранах рецепторами и внутриклеточным регуляторным аппаратом, потому что они способны интегрировать сигналы, воспринимаемые несколькими различными рецепторами, и в ответ на определенный рецепторно-опосредованный сигнал могут включать множество различных эффекторных программ, вводя в действие сеть различных внутриклеточных модуляторов, посредников, таких, как цАМФ и цГМФ.

Неадекватное использование клеткой своих адаптационных возможностей при ряде наследственных и приобретенных болезней может быть результатом сбоев в работе не только пострецепторных информационных механизмов, но и дефектом генетических программ и (или) механизмов их реализации (в результате повреждения мутациями ДНК, возникновения хромосомных аномалий). Из-за этого они либо не реализуются, либо дают неадекватный или несоответствующий ситуации результат.

1.3. ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Дистрофии. Под дистрофиями (от греч. *dys* — нарушение, расстройство, *trope* — питание) понимают нарушения обмена веществ в клетках и тканях, сопровождающиеся расстройствами их функций, пластических проявлений, а также структурными изменениями, ведущими к нарушению их жизнедеятельности.

Основными механизмами дистрофий являются:

- синтез аномальных веществ в клетке, например, белково-полисахаридного комплекса амилоида, трансформации клеточного метаболизма;

- избыточная трансформация одних соединений в другие, например, жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры;
- декомпозиция (фанероз) — нарушения ультраструктуры (физико-химических свойств мембран клеток), например, белково-липидных комплексов мембран;
- инфильтрация клеток и межклеточного вещества органическими и неорганическими соединениями, например, холестерином и его эфирами стенок артерий при атеросклерозе;
- клеточная энзимопатия, вызывающая состояние дисметаболизма.

К числу основных клеточных дистрофий относят белковые (диспротеинозы), жировые (липидозы), углеводные и минеральные.

Дисплазии (от греч. dys — нарушение, расстройство, plaseo — образую) представляют собой нарушение процесса развития клеток, проявляющееся стойким изменением их структуры и функции, что ведет к расстройству их жизнедеятельности.

Причиной дисплазии является повреждение генома клетки. Именно это обуславливает стойкие и, как правило, наследуемые от клетки к клетке изменения, в отличие от дистрофий, которые нередко носят временный, обратимый характер и могут устраниться при прекращении действия причинного фактора.

Основным механизмом дисплазии является расстройство процесса дифференцировки, который заключается в формировании структурной и функциональной специализации клетки. Структурными признаками дисплазии являются изменения величины и формы клеток, их ядер и других органелл, числа и строения хромосом. Как правило, клетки увеличены в размерах, имеют неправильную, причудливую форму («клетки-монстры»), соотношение различных органелл в них диспропорционально. Нередко в таких клетках обнаруживаются различные включения, признаки дистрофических процессов. В качестве примеров дисплазии клеток можно назвать образование мегалобластов в костном мозге при пернициозной анемии, серповидных эритроцитов при патологии гемоглобина, многоядерных гигантских клеток с причудливым расположением хроматина при нейрофиброматозе Реклингхаузена. Клеточные дисплазии являются одним из проявлений атипизма опухолевых клеток.

Изменение структуры и функций клеточных органелл при повреждении клетки. Повреждение клетки характеризуется большим или меньшим нарушением структуры и функции всех ее компонентов. Однако при действии различных патогенных факторов могут преобладать признаки повреждения тех или иных органелл.

При действии патогенных факторов отмечается уменьшение числа митохондрий по отношению к общей массе клетки. Стереотипными для действия большинства повреждающих факторов изменениями отдельных митохондрий является уменьшение или увеличение их размеров и формы. Многие патогенные воздействия на клетку (гипоксия, эндо- и экзогенные токсические агенты, в том числе лекарственные препараты при их передозировке, ионизирующая радиация, изменение осмотического давления) сопровождаются набуханием и вакуолизацией митохондрий (рис. 1), что может привести к разрыву их мембраны, увеличению или уменьшению числа крист (рис. 2), их фрагментации и гомогенизации

крист. Нарушение структуры митохондрий приводит к существенному подавлению процесса дыхания в них и образования АТФ, а также к дисбалансу ионов внутри клетки.

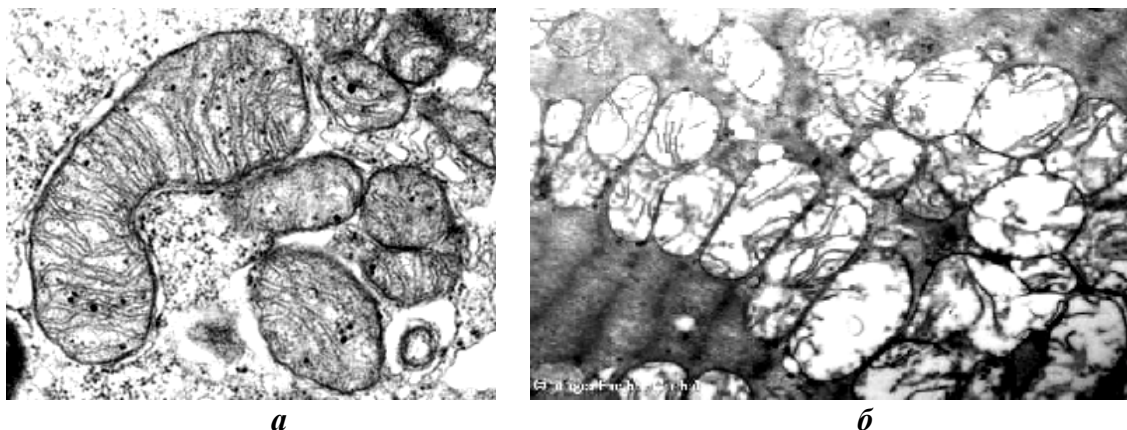


Рис. 1. Набухание и вакуолизация митохондрий при повреждении клетки:
а — митохондрии в норме; *б* — набухание и вакуолизация митохондрий

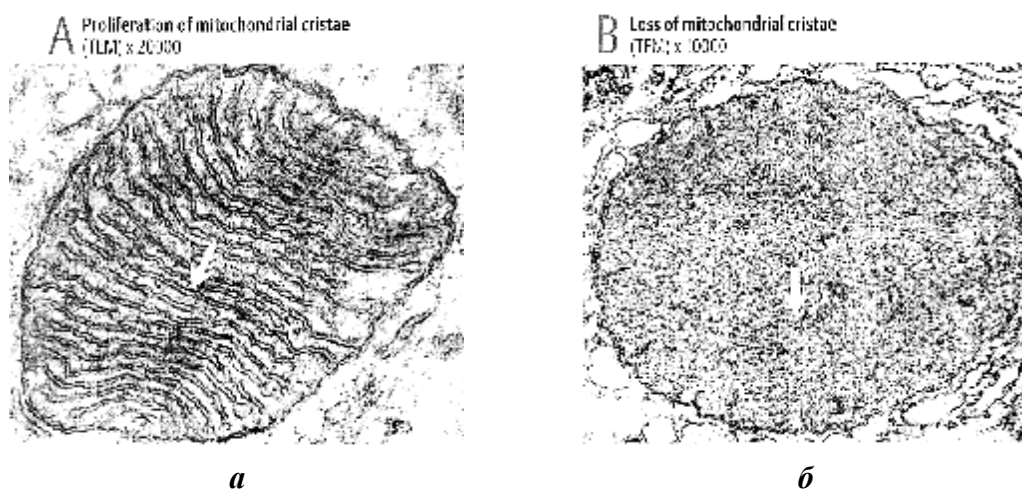
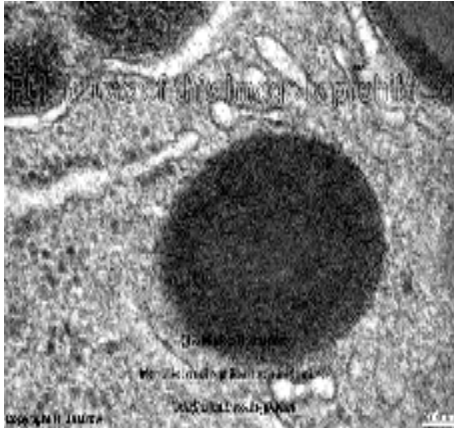


Рис. 2. Изменение количества крист на внутренней мембране митохондрии при повреждении:
а — увеличение числа крист митохондрий; *б* — уменьшение числа крист митохондрий

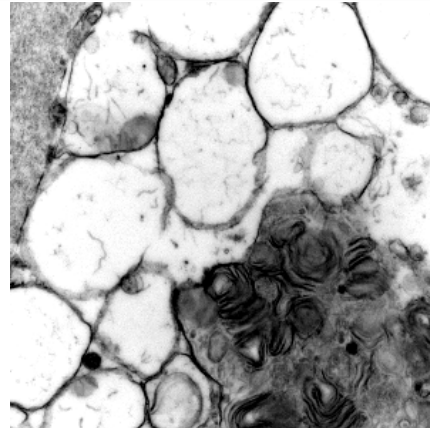
При патогенных воздействиях, сопровождающихся разрывами мембран лизосом, высвобождение и активация ферментов лизосом может привести к «самоперевариванию» (аутолизу) клетки (рис. 3).

При действии повреждающих факторов имеет место разрушение группировок субъединиц рибосом (полисом), уменьшение числа рибосом, отрыв органелл от внутриклеточных мембран. Эти изменения сопровождаются снижением интенсивности процесса синтеза белка в клетке.

Повреждение эндоплазматической сети и аппарата Гольджи сопровождается расширением канальцев сети, вплоть до образования крупных вакуолей и цистерн вследствие накопления в них жидкости (рис. 4). Имеет место очаговая деструкция мембран канальцев сети, их фрагментация.

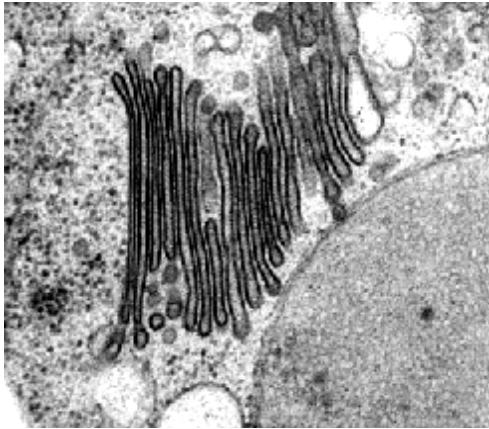


a

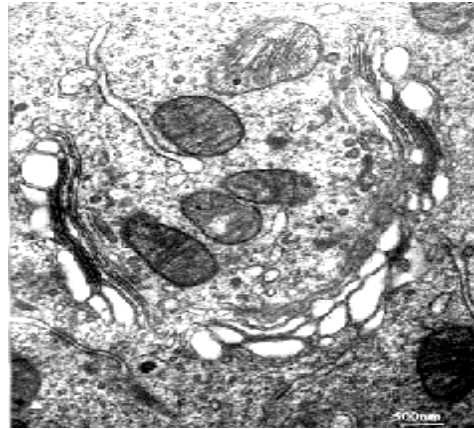


б

Рис. 3. Изменения структуры лизосом при повреждении клетки:
a — лизосома в норме; *б* — разрыв мембраны лизосомы



a



б

Рис. 4. Изменения структуры аппарата Гольджи при повреждении клетки:
a — аппарат Гольджи в норме; *б* — вакуолизация аппарата Гольджи

Повреждение ядра сочетается с изменением его формы, конденсацией хроматина по периферии ядра (маргинация хроматина), нарушением двуконтурности или разрывами ядерной оболочки.

Действие на клетку повреждающих факторов может обуславливать уменьшение или увеличение содержания в цитоплазме жидкости, протеолиз или коагуляцию белка, образование «включений», не встречающихся в норме. Изменение состояния цитоплазмы, в свою очередь, существенно влияет на процессы метаболизма, протекающие в ней, в связи с тем, что многие ферменты (например, гликолиза) находятся в клеточном матриксе, на функцию органелл, на процессы восприятия регулирующих и других влияний на клетку.

Некроз (от греч. *necros* — мертвый) — гибель клеток и тканей, сопровождающаяся необратимым прекращением их жизнедеятельности. Некроз нередко является завершающим этапом дистрофий, дисплазий, а также следствием прямого действия повреждающих факторов значительной силы. Изменения, предшествующие некрозу, называют некробиозом или патобиозом. По И. В. Давы-

довскому некробиоз — это процесс отмирания клеток. Примерами патобиоза могут служить процессы омертвления тканей при нейротрофических расстройствах в результате денервации тканей, вследствие длительной венозной гиперемии или ишемии. Некробиотические процессы протекают и в норме, являясь завершающим этапом жизненного цикла многих клеток. Большинство погибших клеток подвергаются аутолизу, т. е. саморазрушению структур. Основным механизмом аутолиза является гидролиз компонентов клеток и межклеточного вещества под влиянием ферментов лизосом. Этому способствует развитие ацидоза в поврежденных клетках.

В процессе лизиса поврежденных клеток могут принимать участие и другие клетки — фагоциты, а также микроорганизмы. В отличие от аутолитического механизма последний называют гетеролитическим. Таким образом, лизис некротизированных клеток (некролиз) может обеспечиваться ауто- и гетеролитическими процессами, в которых принимают участие ферменты и другие факторы как погибших, так и контактирующих с ними живых клеток.

Специфические и неспецифические изменения при повреждении клеток

Любое повреждение клетки вызывает в ней комплекс специфических и неспецифических изменений.

Под *специфическими* понимают изменения свойств клеток, характерные для данного фактора при действии его на различные клетки, либо свойственные лишь данному виду клеток при воздействии на них повреждающих агентов различного характера. Так, действие на любую клетку механических факторов сопровождается нарушением целостности ее мембран. Под влиянием разобщителей процесса окисления и фосфорилирования снижается или блокируется сопряжение этих процессов. Высокая концентрация в крови одного из гормонов коры надпочечников — альдостерона — обуславливает накопление в различных клетках избытка ионов натрия. С другой стороны, действие повреждающих агентов на определенные виды клеток вызывает специфические для них изменения. Например, влияние различных патогенных факторов на мышечные клетки сопровождается развитием контрактуры миофибрилл, на нейроны — формированием так называемого потенциала повреждения, на эритроциты — гемолизом и выходом из них гемоглобина.

Повреждение всегда сопровождается комплексом и *неспецифических*, стереотипных изменений в клетках. Они наблюдаются в различных видах клеток при действии на них разнообразных агентов. К числу часто встречающихся неспецифических проявлений альтераций клеток относятся ацидоз, чрезмерная активация свободно-радикальных и перекисных реакций, денатурация молекул белка, повышение проницаемости клеточных мембран, повышение сорбционных свойств клеток.

Выявление комплекса специфических и неспецифических изменений в клетках органов и тканей дает возможность судить о характере и силе действия патогенного фактора, о степени повреждения, а также об эффективности применяемых с целью лечения медикаментозных и немедикаментозных средств.

1.4. МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ

Действие на клетку патогенных факторов и развитие повреждения сопровождается активацией или включением реакций, направленных на устранение либо уменьшение степени повреждения и его последствий. Комплекс этих реакций обеспечивает приспособление клетки к изменившимся условиям ее жизнедеятельности. К числу основных приспособительных механизмов относят реакции компенсации, восстановления и замещения утраченных или поврежденных структур и нарушенных функций, защиты клеток от действия патогенных агентов, а также регуляторное снижение их функциональной активности. Весь комплекс таких реакций условно можно разделить на две группы: внутриклеточные и внеклеточные (межклеточные).

К числу **основных внутриклеточных механизмов компенсации** при повреждении можно отнести следующие.

Компенсация нарушений процесса энергетического обеспечения клеток. Одним из способов компенсации нарушений энергетического обмена вследствие поражения митохондрий является интенсификация процесса гликолиза. Определенный вклад в компенсацию нарушений энергообеспечения внутриклеточных процессов при повреждении вносит активация ферментов транспорта и утилизация энергии АТФ (адениннуклеотидтрансферазы, креатинфосфокиназы, АТФаз), а также снижение функциональной активности клетки. Последнее способствует уменьшению расхода АТФ.

Защита мембран и ферментов клеток. Одним из механизмов защиты мембран и ферментов клеток является ограничение свободно-радикальных реакций и процессов ПОЛ ферментами антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой). Другим механизмом защиты мембран и энзимов от повреждающего действия, в частности, ферментов лизосом, может быть активация буферных систем клетки. Это обуславливает уменьшение степени внутриклеточного ацидоза и, как следствие, избыточной гидролитической активности лизосомальных энзимов. Важную роль в защите мембран и ферментов клеток от повреждения играют ферменты микросом, обеспечивающие физико-химическую трансформацию патогенных агентов путем их окисления, восстановления, деметилирования и т. д.

Компенсация дисбаланса ионов и жидкости. Компенсация дисбаланса содержания ионов в клетке может быть достигнута путем активации механизмов энергетического обеспечения ионных «насосов», а также защиты мембран и ферментов, принимающих участие в транспорте ионов. Определенную роль в снижении степени ионного дисбаланса имеет действие буферных систем. Активация внутриклеточных буферных систем (карбонатной, фосфатной, белковой) может способствовать восстановлению оптимальных соотношений K^+ , Na^+ и Ca^{++} . Снижение степени дисбаланса ионов, в свою очередь, может сопровождаться нормализацией содержания внутриклеточной жидкости.

Устранение нарушений в генетической программе клеток. Повреждения участка ДНК могут быть обнаружены и устранены с участием ферментов репаративного синтеза ДНК. Эти ферменты обнаруживают и удаляют изменен-

ный участок ДНК (эндонуклеазы и рестриктазы), синтезируют нормальный фрагмент нуклеиновой кислоты взамен удаленного (ДНК-полимеразы) и встраивают этот вновь синтезированный фрагмент на место удаленного (лигазы). Помимо этих сложных ферментных систем репарации ДНК в клетке имеются энзимы, устраняющие «мелкомасштабные» биохимические изменения в геноме. К их числу относятся деметилазы, удаляющие метильные группы, лигазы, устраняющие разрывы в цепях ДНК, возникающие под действием ионизирующего излучения или свободных радикалов.

Компенсация расстройств внутриклеточных метаболических процессов, вызванных нарушением регуляторных функций клеток. Сюда относят изменение числа рецепторов гормонов, нейромедиаторов и других ФАВ на поверхности клетки, а также чувствительности рецепторов к этим веществам. Количество рецепторов может меняться благодаря тому, что молекулы их способны погружаться в мембрану или цитоплазму клетки и подниматься на ее поверхность. От числа и чувствительности рецепторов, воспринимающих регулирующие стимулы, в значительной мере зависит характер и выраженность ответа на них.

Избыток или недостаток гормонов и нейромедиаторов или их эффектов может быть скомпенсирован также на уровне вторых посредников — циклических нуклеотидов. Известно, что соотношение цАМФ и цГМФ изменяется не только в результате действия внеклеточных регуляторных стимулов, но и внутриклеточных факторов, в частности, фосфодиэстераз и ионов кальция. Нарушение реализации регулирующих влияний на клетку может компенсироваться и на уровне внутриклеточных метаболических процессов, поскольку многие из них протекают на основе регуляции интенсивности обмена веществ количеством продукта ферментной реакции (принцип положительной или отрицательной обратной связи).

Снижение функциональной активности клеток. В результате снижения функциональной активности клеток обеспечивается уменьшение расходования энергии и субстратов, необходимых для осуществления пластических процессов. В результате этого степень и масштаб повреждения клеток при действии патогенного фактора существенно снижаются, а после прекращения его действия отмечается более интенсивное и полное восстановление клеточных структур и их функции. К числу главных механизмов, обеспечивающих временное понижение функции клеток, можно отнести уменьшение эфферентной импульсации от нервных центров, снижение числа или чувствительности рецепторов на поверхности клетки, внутриклеточное регуляторное подавление метаболических реакций.

Приспособление клеток в условиях повреждения происходит не только на метаболическом и функциональном уровнях. Длительное повторное или значительное повреждение обуславливает существенные структурные перестройки в клетке, имеющие приспособительное значение. Они достигаются за счет процессов регенерации, гипертрофии, гиперплазии, гипотрофии.

Регенерация (от лат. *regeneratio* — возрождение; восстановление) означает возмещение клеток и (или) ее отдельных структурных элементов взамен погибших, поврежденных или закончивших свой жизненный цикл. Регенерация структур сопровождается восстановлением их функций. Выделяют так называемую

клеточную и внутриклеточную формы регенерации. Первая характеризуется размножением клеток путем митоза или amitоза. Внутриклеточная регенерация проявляется восстановлением органелл — митохондрий, ядра, эндоплазматической сети и других вместо поврежденных или погибших.

Гипертрофия (от греч. *hyper* — чрезмерно, увеличение; *trophe* — питаю) представляет собой увеличение объема и массы структурных элементов, в частности, клеток. Гипертрофия неповрежденных органелл клетки компенсирует нарушение или недостаточность функций ее поврежденных элементов.

Гиперплазия (от греч. *hyper* — чрезмерно; *plaseo* — образую) характеризуется увеличением числа структурных элементов, в частности, органелл в клетке. Нередко в одной и той же клетке наблюдаются признаки и гиперплазии, и гипертрофии. Оба процесса обеспечивают не только компенсацию структурного дефекта, но и возможность повышенного функционирования клетки.

Межклеточные (внеклеточные) механизмы взаимодействия и приспособления клеток при их повреждении. В пределах тканей и органов клетки не разобщены. Они взаимодействуют друг с другом путем обмена метаболитами, физиологически активными веществами, ионами. В свою очередь взаимодействие клеток тканей и органов в организме в целом обеспечивается функционированием систем лимфо- и кровообращения, эндокринными, нервными и иммунными влияниями.

Характерной чертой межклеточных (внеклеточных) механизмов адаптации является то, что они реализуются, в основном, при участии клеток, которые не подвергались непосредственному действию патогенного фактора (например, гиперфункция кардиомиоцитов за пределами зоны некроза при инфаркте миокарда).

По уровню и масштабу такие реакции при повреждении клеток можно разделить на органно-тканевые, внутрисистемные, межсистемные. Примером приспособительной реакции органотканевого уровня может служить активация функции неповрежденных клеток печени или почки при повреждении клеток части органа. Это снижает нагрузку на клетки, подвергшиеся патогенному воздействию, и способствует уменьшению степени их повреждения. К числу внутрисистемных реакций относится сужение артериол при снижении работы сердца (например, при инфаркте миокарда), что обеспечивает и предотвращает (или уменьшает степень) повреждения их клеток.

Вовлечение в приспособительные реакции нескольких физиологических систем наблюдается, например, при общей гипоксии. При этом активируется работа систем дыхания, кровообращения, крови и тканевого метаболизма, что снижает недостаток кислорода и субстратов метаболизма в тканях, повышает их утилизацию и уменьшает благодаря этому степень повреждения их клеток (смотри раздел «Гипоксия»).

Активация внутриклеточных и межклеточных механизмов приспособления при повреждении, как правило, предотвращает гибель клеток, обеспечивает выполнение ими функций и способствует ликвидации последствий действия патогенного фактора. В этом случае говорят об обратимых изменениях в клетках. Если сила патогенного агента велика и (или) защитно-приспособительные недостаточны, развивается необратимое повреждение клеток, и они погибают.

1.5. ТИПЫ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ В ОРГАНИЗМЕ

Повреждение клетки может привести к ее гибели. Выделяют естественную (запрограммированную) — апоптоз и насильственную (от повреждений) клеточную гибель — некроз.

В развитии *некробиоза*, а в последующем *некроза*, имеют особое значение гипоксическое повреждение клетки, механизм которого запускается любыми воздействиями, вызывающими кислородное голодание, и свободно-радикальное повреждение, при котором клетка может подвергаться разрушению без первичной гипоксии, иногда даже в условиях избытка кислорода. Указанные механизмы могут сочетаться и взаимно дополнять друг друга. Так, например, реперфузия или восстановление кровоснабжения ишемизированного участка миокарда сопровождается продукцией активных кислородных радикалов в поврежденных на стадии ишемической гипоксии митохондриях. Эти радикалы вызывают деструкцию клеточных мембран и вносят вклад в некробиотические процессы, спровоцированные гипоксией.

В механизмах гипоксического некробиоза ключевую роль, наряду с энергодефицитом, играет избыток ионизированного внутриклеточного кальция, избыток которого токсичен для клетки. Длительный избыток кальция в цитоплазме ведет к активации нейтральных протеиназ, прогрессирующему цитоплазматическому протеолизу, разрушению цитоскелета.

В механизмах свободнорадикального некробиоза определяющее значение имеют свободные радикалы, их цитостатический эффект, ПОЛ плазматической и внутриклеточных мембран, деструкция мембран, повреждение ДНК, остановка ее репликации и мутагенез. Важно отметить, что некроз происходит после насильственной гибели клетки в результате каких-либо причин, вызывающих глубокую тканевую гипоксию и всегда содержит литический компонент в виде либо лизосомального аутолиза, либо гетеролиза, вызываемого гидролазами фагоцитов. Другим вариантом гибели клеток является апоптоз.

Апоптоз — форма гибели отдельных клеток, возникающая под действием вне- или внутриклеточных факторов, осуществляющаяся путём активации специализированных внутриклеточных процессов, регулируемых определёнными генами.

Термин «*апоптоз*», предложенный в 1972 г. английскими учеными J. F. R. Kerr, A. H. Wyllie и A. R. Currie, состоит из двух греческих слов и означает в буквальном смысле «отделение лепестков от цветов», а применимо к клетке — особый тип смерти путем разделения ее на части («апоптозные тельца»), которые впоследствии фагоцитируются соседними клетками разного типа.

Что касается апоптоза (запрограммированной клеточной гибели, морфологически и патохимически отличного от некробиоза), то это генетически управляемый процесс, который может быть включен различными пусковыми сигналами без какого-либо существенного предварительного повреждения исполнительного аппарата клетки.

Апоптоз можно рассматривать как ответ генов, программирующих клеточную саморазборку, на рецепторно-опосредованный сигнал (например, при стимуляции соответствующими биорегуляторами рецепторов ФНО- α или глюкокорти-

коидного рецептора лимфоцитов). Иными словами апоптоз является приспособительной смертью, гибелью по программе и своего рода «полезным вредом», ибо при неспособности вступать в апоптоз возникает неограниченно пролиферирующий клон клеток, что ведет к серьезным нарушениям в многоклеточном организме и наблюдается, например, при онкологических заболеваниях.

Некроз — всегда патология, тогда как апоптоз наблюдается в ходе многих естественных процессов, а также при адаптации клетки к повреждающим факторам. Апоптоз, в отличие от некроза, энергозависим и требует синтеза РНК и белков. При апоптозе цитоплазма клетки уплотняется, конденсируется хроматин, ядро подвергается пикнозу с последующим кариорексисом. Фрагментации ядра предшествует межнуклеосомная упорядоченная деградация ядерной ДНК с образованием последовательно уменьшающихся фрагментов длиной до 180 пар оснований. Распад ДНК на отдельные нуклеосомные фрагменты с разрывами нуклеотидной цепочки приводит к появлению фрагментов ДНК разной длины. В конечной стадии апоптоза фрагментации подвергаются сами клетки с формированием так называемых апоптотических телец, окружённых мембраной фрагментов клеток, включающих остатки органелл, цитолеммы, цитоплазмы, хроматина. Клетки, вошедшие в апоптоз, и апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами и гранулоцитами; фагоцитоз при этом не сопровождается местным воспалением (рис. 5).

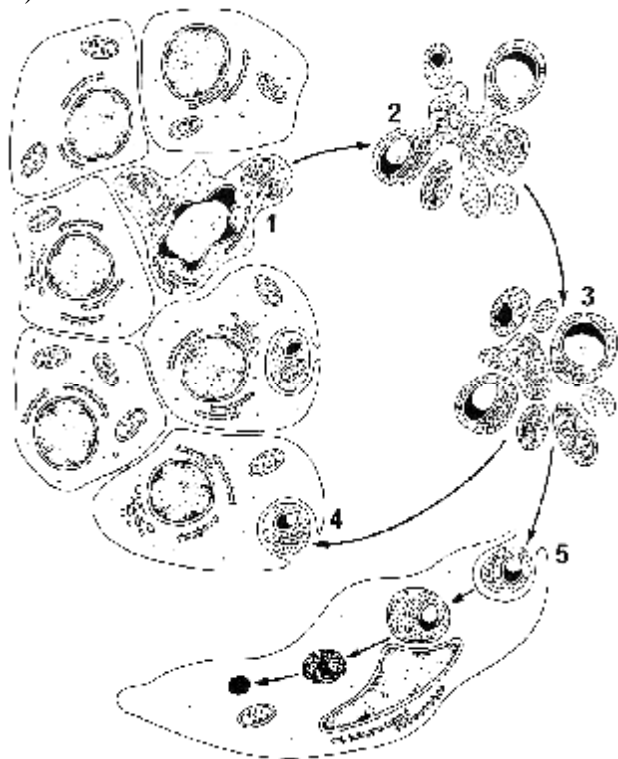


Рис. 5. Ультраструктурные изменения в клетке при апоптозе:

- 1 — на ранней стадии апоптоза для клетки, подвергающейся апоптозу в ткани, характерно конденсация цитоплазмы и фрагментация внутриядерной ДНК (показано черным цветом); 2 — фрагментация ядра и клетки с образованием апоптотических телец, окруженных мембраной; 3 — захват апоптотических телец эпителиальными клетками (4) или мононуклеарными фагоцитами (5) (В. V. Harmon and D. J. Allan, 1996)

Апоптоз может проявляться в различных формах:

- запрограммированной гибелью клеток и элиминацией целых клонов в ходе эмбрионального развития, гистогенеза и морфогенеза органов. В данном случае речь идёт о гибели клеток, не достигших состояния терминальной дифференцировки. Примером служит запрограммированная гибель нейробластов (от 25 до 75 %) на определённых этапах развития мозга;

- запрограммированной гибелью клеток, выполнивших свою функцию. Эозинофилы погибают после дегрануляции. Клетки, выполнившие свою функцию, гибнут путём апоптоза. Механизм гибели клеток, достигших состояния терминальной дифференцировки и выполнивших свою функцию, изучен недостаточно, но ясно, что он генетически детерминирован. Так, экспрессия гена *fos* служит маркёром терминальной дифференцировки и одновременно предшествует гибели клеток.

Механизм и стадии апоптоза

При реализации апоптоза условно можно выделить четыре стадии:

- инициация;
- программирование;
- реализация программы;
- удаление погибшей клетки, ее фрагментирование.

Стадия инициации. На этой стадии информационные сигналы рецептируются клеткой. Патогенный агент либо сам является сигналом, либо обуславливает генерацию сигнала в клетке и его проведение к внутриклеточным регуляторным структурам и молекулам. Иницирующие апоптоз стимулы могут быть трансмембранными или внутриклеточными.

Трансмембранные сигналы подразделяют на отрицательные, положительные и смешанные.

Отрицательные сигналы: отсутствие или прекращение воздействия на клетку факторов роста, цитокинов, регулирующих деление и созревание клетки, а также гормонов, контролирующих развитие клеток. В норме действие названных выше групп БАВ на мембранные рецепторы обеспечивает подавление программы гибели клеток и нормальную их жизнедеятельность. Напротив, их отсутствие или снижение эффектов «освобождает» программу апоптоза. Так, для нормальной жизнедеятельности ряда нейронов необходимо постоянное наличие нейротрофических факторов. Их устранение или снижение эффектов на нервные клетки может привести к включению программы смерти нейрона.

Положительные сигналы в итоге генерируют запуск программы апоптоза. Так, связывание фрагмента FasL с его мембранным рецептором CD95 (Fas) активирует программу смерти клетки.

Смешанные сигналы являются комбинацией воздействий сигналов первой и второй групп. Так, апоптозу подвергаются лимфоциты, простимулированные митогеном, но не проконтактировавшие с чужеродным антигенами. Погибают и те лимфоциты, на которые воздействовал антиген, но не получившие других сигналов, например митогенного или от HLA.

Внутриклеточные стимулы, иницирующие апоптоз: избыток H^+ , свободные радикалы липидов и других веществ, повышенная температура, внутриклеточ-

точные вирусы и гормоны, реализующие свой эффект через ядерные рецепторы (например, глюкокортикоиды).

На **стадии программирования** специализированные белки либо реализуют сигнал к апоптозу путём активации исполнительной программы (её эффекторами являются цистеиновые протеазы — каспазы и эндонуклеазы), либо блокируют потенциально летальный сигнал.

Выделяют два (не исключаящих друг друга) варианта реализации стадий программирования: 1) путём прямой активации эффекторных каспаз и эндонуклеаз (минуя геном клетки); 2) опосредованной через геном передачи сигнала на эффекторные каспазы и эндонуклеазы.

Прямая передача сигнала осуществляется через адапторные белки, гранзимы и цитохром С.

Адапторные белки. В качестве адапторного белка выступает, например, каспаза-8. Так реализуют своё действие цитокины Т-лимфоцитов-киллеров в отношении чужеродных клеток, ФНО- α и другие лиганды CD95.

Цитохром С. Выделяясь из митохондрий, цитохром С вместе с белком Араf-1 и каспазой-9 формирует комплекс активации (апоптосому) эффекторных каспаз. Каспаза-8 и каспаза-9 активируют эффекторные каспазы (например, каспазу-3), которые участвуют в протеолизе белков.

Гранзимы — протеазы, выделяются цитотоксическими Т-лимфоцитами. Они проникают в клетки-мишени через цитоплазматические поры, предварительно сформированные перфоридами. Гранзимы активируют аспартатспецифические цистеиновые протеазы клетки-мишени, подвергающейся апоптозу.

Прямая передача сигнала наблюдается обычно в безъядерных клетках, например, в эритроцитах. Опосредованная передача сигнала подразумевает репрессию генов, кодирующих ингибиторы апоптоза, и активацию генов, кодирующих промоторы апоптоза.

Белки-ингибиторы апоптоза (например, продукты экспрессии антиапоптозных генов Bcl-2, Bcl-XL) блокируют апоптоз, в частности, путём уменьшения проницаемости мембран митохондрий, тем самым уменьшая вероятность выхода в цитозоль одного из пусковых факторов апоптоза — цитохрома С.

Белки-промоторы апоптоза (например, белки, синтез которых контролируется генами Bad, Bax, антионкогенами Rb или t53) активируют эффекторные каспазы и эндонуклеазы.

Стадия реализации программы апоптоза (исполнительная, эффекторная) состоит собственно в гибели клетки, осуществляемой посредством активации протеолитического и нуклеолитического каскадов. Непосредственными исполнителями процесса «умертвления» клетки являются Ca^{2+} -, Mg^{2+} -зависимые эндонуклеазы (катализируют распад нуклеиновых кислот) и эффекторные каспазы (подвергают протеолитическому расщеплению различные белки, в том числе белки цитоскелета, ядра, регуляторные белки и ферменты).

В результате разрушения белков и хроматина в процессе апоптоза клетка подвергается деструкции. В ней формируются и от неё отпочковываются фрагменты, содержащие остатки органелл, цитоплазмы, хроматина и цитолеммы — апоптозные тельца.

Стадия удаления фрагментов погибших клеток. На поверхности апоптозных телец экспрессируются лиганды, с которыми взаимодействуют рецепторы фагоцитирующих клеток. Фагоциты быстро обнаруживают, поглощают и разрушают апоптозные тельца. Благодаря этому содержимое разрушенной клетки не попадает в межклеточное пространство, и при апоптозе отсутствует воспалительная реакция. Этот признак отличает апоптоз от некроза, который сопровождается развитием воспаления.

Подводя итог, необходимо заключить, что любой патологический процесс протекает с большей или меньшей степенью и масштабом повреждения клеток. В то же время, несмотря на разнообразие патогенных факторов, действующих на клетки, они отвечают принципиально однотипными реакциями. В основе этого лежат типовые механизмы клеточной альтерации. В свою очередь, повреждение клеток, как правило, сопровождается активацией факторов защиты, компенсации, возмещения и приспособления, которые направлены на прекращение или ограничение действия повреждающего фактора, также на устранение последствий его влияния. Знание указанных механизмов является основой для разработки принципов и методов выявления патологических процессов, прогнозирования их течения, а также путей патогенетической терапии и профилактики повреждения клеток.

Возможности терапевтического регулирования апоптоза

Терапия нарушений апоптоза базируется на основе знаний как причин, так и механизмов программированной гибели различных типов клеток, имеющих разные рецепторы и внутриклеточные передатчики апоптогенных сигналов. Например, сведения о рецептор-опосредованной регуляции апоптоза клеток гормонзависимых новообразований позволяют использовать андрогены для лечения рака предстательной железы либо антагонисты эстрогеновых рецепторов для регрессии рака молочной железы.

Знания о внутриклеточных передатчиках сигналов апоптоза в разных типах клеток позволяют с успехом применять антиоксиданты, а также регуляторы содержания кальция и активности различных протеинкиназ в этих клетках.

Для торможения апоптоза с целью уменьшения зоны инфаркта в тканях используются различные ингибиторы каспаз и т. д.

Для лечения заболеваний, связанных как с ускорением (например, дегенеративно-атрофических болезней нервной системы, ишемических и токсических поражений сердца, печени, почек и др.), *так и с замедлением процесса апоптоза* (например, опухолевой и аутоиммунной патологии), разрабатываются методы и средства, способные замедлять или ускорять этот процесс. Наиболее перспективным является метод генной инженерии с использованием вирусных векторов. Для их создания используется вирус, у которого сохранена белковая капсула (обуславливающая способность проникать в определённые клетки), но инактивированы его патогенные свойства. В геном вируса встраивают гены, являющиеся индукторами апоптоза. В результате активации механизмов смерти опухолевые клетки погибают. Кроме того, предполагается назначать средства, обладающие способностью индуцировать апоптоз.

1.6. ПРИНЦИПЫ ПОВЫШЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ КЛЕТОК К ДЕЙСТВИЮ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

С целью частичной или полной нормализации метаболических, структурных и функциональных расстройств повреждённых клеток выделяют следующие виды лечебно-профилактических мероприятий.

По цели: *профилактические* — для защиты интактных клеток от повреждения и *лечебные* — для стимуляции адаптивных механизмов при их альтерации. Все эти мероприятия по своей природе подразделяются на немедикаментозные, медикаментозные, и комбинированные, а по направленности воздействия — на этиотропные, патогенетические и саногенетические.

Немедикаментозные средства направлены на повышение устойчивости клеток, органов и тканей, а также организма в целом, к ряду патогенных агентов и применяют которые главным образом с целью профилактики повреждения клеток. Это различные виды тренировок организма (гипоксией, физическими нагрузками, водными процедурами, включающими холодный и контрастный душ, пирогены и т. д.).

Медикаментозные (лекарственные) средства применяются с целью этиотропной и патогенетической терапии. Этиотропные воздействия направлены на устранение, прекращение, уменьшение силы и длительности воздействия патогенных факторов на клетки, а также на устранение условий, способствующих реализации этого действия. Патогенетические воздействия направлены на разрыв звеньев механизма развития (патогенеза) патологического процесса, а именно:

- на устранение нарушений и активизацию образования, транспорта и утилизации энергии в клетках;
- восстановление повреждённых ферментных систем клеток и межклеточных структур;
- мембраностабилизирующие воздействия (стабилизация структуры, метаболизма и функций мембран клеток);
- коррекцию внутри- и внеклеточного водного и ионного дисбаланса;
- стимуляцию репаративных процессов в повреждённых клеточных структурах.

Саногенетические мероприятия имеют целью активацию компенсаторно-приспособительных механизмов к изменившимся условиям существования, в частности, путем использования адаптогенов (растительного, животного и синтетического происхождения), а также средств, снижающих функциональную активность клеток и интенсивность метаболических процессов, а также повышающих их резистентность, средств, нормализующих микроциркуляцию, восстановление клеточных выделительных процессов и нормализацию нейрогуморальной регуляции деятельности клеток и межклеточных структур.

Применение лекарственных средств при различных болезнях и патологических процессах может сопровождаться существенными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики. Наиболее частыми причинами таких изменений при повреждении клеток являются нарушения превращений препаратов в про-

цессе метаболических реакций (биотрансформация) или в результате соединения с различными группами и молекулами (конъюгация). Нарушения превращений лекарственных средств в поврежденных клетках могут привести к образованию соединений с высокой токсичностью, накоплению препарата в органах и тканях, изменению характера действия лекарственного средства. Повторное применение лекарственных средств в условиях повреждения клеток при различных патологических процессах и заболеваниях может вызвать повышение чувствительности к лекарственному средству (сенсбилизация), привыканию к препарату (толерантность), лекарственную непереносимость.

1.7. ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

В начале XIX в. известный патолог Р. Вирхов выдвинул концепцию о том, что болезнь всегда начинается с повреждения клетки. Как начальное звено патогенеза повреждение проявляется не только выраженными местными явлениями, но и рядом общих реакций. К ним, в частности, относятся такие, как «ответ острой фазы», а также шок, кома.

1.7.1. ОТВЕТ ОСТРОЙ ФАЗЫ

Повреждение, вызванное действием различных патогенных факторов и приводящее к той или иной степени выраженности нарушений гомеостаза, вызывает наряду с местными, ряд общих системных реакций, обусловленных вовлечением важнейших регуляторных и защитно-приспособительных систем организма. Взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем при повреждении в его остром периоде на новом уровне сопровождается развитием разной степени выраженности и имеющих разное проявление ряда симптомов, совокупность которых получила название **ответ острой фазы (ООФ)** и обозначается в англоязычной литературе как «acute phase reaction», «acute phase response», «systemic inflammatory response syndrome». Ответ или реакция острой фазы включает активацию ГГНС, синтез и выделение белков острой фазы, нарушение сна и бодрствования, снижение двигательной активности, лихорадку, анорексию. При этом активируется миелопоэз и развивается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Этот комплекс изменений инициируется каскадом продуцируемых в организме таких ФАВ, как ИЛ, ИФ, ФНО- α , гранулоцитарный КСФ. Эти ФАВ, которые в научной литературе получили название «медиаторов» ответа острой фазы, секретируются клетками, участвующими в воспалительном ответе, развивающемся в месте повреждения: моноцитами, тканевыми макрофагами (альвеолярными, клетками Купфера и др.), нейтрофилами, лимфоцитами, фибробластами, эндотелиоцитами и др. «Медиаторы», попадая в кровоток, воздействуя на различные клетки-мишени, имеющие на своей поверхности соответствующие рецепторы, изменяют их функцию.

ООФ формируется немедленно вслед за повреждением и тесно связан с механизмами формирования и участниками реакций организма, направленных на быструю координированную перестройку обмена веществ, нейроэндокринной регуляции и функций различных органов и систем, сдерживание масштабов аль-

терапии, на восстановление нарушенных функций. Классическая острая фаза длится несколько дней. Если количество образующихся цитокинов становится чрезмерным, то ответная реакция органов и систем становится настолько интенсивной и разбалансированной, что возникают чрезмерные формы ООФ, клинически соответствующие шокоподобным и коматозным состояниям. К числу важнейших «медиаторов» ООФ относят ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α .

ИЛ-1 — многофункциональный цитокин, представлен двумя формами: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , которые обладают идентичным спектром активности и связываются с одним и тем же рецептором. Наиболее физиологической и патогенетической значимой формой является ИЛ-1 β .

ИЛ-1 β вырабатывается макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами, В-лимфоцитами, некоторыми эпителиальными клетками, а также, вероятно, всеми ядерными клетками организма. Точно так же на всех клетках организма есть рецепторы к нему. Выделение ИЛ-1 β стимулируется компонентами клеточных стенок бактерий и медиаторами воспаления. ИЛ-1 β опосредует различные защитные процессы в организме, активируемые при его повреждении, является одним из важнейших «медиаторов» воспаления, оказывает пирогенное действие, вызывает сонливость, снижение аппетита, адинамию, оказывает кортиколибериноподобное действие на гипофиз, что усиливает стресс. ИЛ-1 β снижает секрецию соматолиберина и стимулирует выработку соматостатина, в результате ослабляется анаболизм, стимулирует пролиферацию фибробластов и продукцию ими коллагеназы и простагландинов. Протеолиз и освобождение аминокислот из скелетных мышц во многом зависит от уровня ИЛ-1 β , индуцирующего синтез коллагеназ в этих тканях. В высоких дозах он снижает продукцию инсулина островками Лангерганса. ИЛ-1 β стимулирует иммунную систему, является хемоаттрактантом лейкоцитов, активирует синтез ФНО- α , а также ИЛ-6 и КСФ-ов, обеспечивающих лейкоцитоз.

Эффекты ИЛ-1 β во многом реализуются с участием циклооксигеназы, которая, активируя метаболизм арахидоновой кислоты, ведет к образованию простагландинов, изменению активности аденилат- и гуанилатциклазы и фосфодиэстеразы, уровня внутриклеточных посредников цАМФ и цГМФ. Продукцируемый в чрезмерных количествах ИЛ-1 β оказывает цитотоксическое действие, эффект которого может превышать первоначальное повреждение. В таких случаях, что имеет место при септическом шоке, остром респираторном дистресс-синдроме, такая продукция ИЛ-1 β становится фактором, определяющим все дальнейшее течение болезни.

ФНО — важный фактор ООФ, представлен двумя фракциями: кахексином (ФНО- α , мономер, вырабатывается макрофагами, лимфоцитами, адипоцитами, тучными клетками, микроглией) и лимфотоксином (ФНО- β , тример, выделяется Т-лимфоцитами). ФНО- α — мощный провоспалительный фактор. Он усиливает пролиферацию Т-клеток, пролиферацию и дифференцировку В-клеток, является важным фактором защиты от внутриклеточных патогенов, усиливает цитотоксичность клеточных киллеров, цитотоксичен для многих линий опухолевых клеток. ФНО- α — это контринсулярный фактор, активатор клеточного эндотелия и всех видов лейкоцитов, стимулятор клеточной адгезии. Он усиливает ангиогенез

и участвует в запуске синтеза белков острой фазы печени. Действие высоких концентраций ФНО- α связано с его прямым цитотоксическим действием на многие клетки, включая клетки миокарда, гладких мышц сосудов и эндотелиальные клетки. Значительное увеличение ФНО- α вызывает резкое нарушение гемодинамики, характеризующееся снижением сократимости миокарда, падением минутного объема кровотока. ФНО- α вызывает озноб и лихорадку, тормозит активность центра голода, стимулирует центр насыщения в гипоталамусе, а соответственно, вызывает анорексию и кахексию. Гиперпродукция ФНО- α мононуклеарами и, возможно, глиальными клетками приводит к полной потере аппетита и полному исхуданию, вследствие гиперкатаболического действия. В высоких дозах индуцирует апоптоз гепатоцитов, клеток ЖКТ, эндотелиоцитов, нейронов. ФНО- α и ИЛ-1 β совместно весьма токсичны: блокируют мембранное пищеварение и перистальтику кишечника, провоцируют рвоту и понос, вызывают деструкцию гепатоцитов, гиперкалиемию и ацидоз вплоть до летального исхода, стимулируют эндотелий к продукции коагулянтов, в частности, тромбксана А₂ и лейкотриена Е₄, способствуют ДВС-синдрому, увеличивают выработку ФАТ, NO и миокардиального депрессорного полипептида. ФНО- α и ИЛ-1 β отвечают за проявление токсикосептического шока, гипотензию, падение сердечного выброса и системные микроциркуляторные расстройства, вызывающие полиорганную недостаточность при сепсисе и тяжёлых инфекциях с развитием тромбгеморрагического синдрома и некротических изменений в органах. ФНО запускает продукцию всех «медиаторов» шока, активно стимулирует продукцию различными клетками эндогенных окислителей, что и приводит к их некробиозу и (или) апоптозу. С помощью NO он вызывает парез микрососудов с падением АД и, активируя эндотелий, способствует возникновению ДВС-синдрома.

ИЛ-6 — цитокин, синтезируется активированными моноцитами, тканевыми макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами, Т-лимфоцитами, глиальными клетками. Мишенью для действия служат гепатоциты, тимоциты и лимфоциты. Это важнейший индуктор синтеза этими клетками белков острой фазы, концентрация которых в плазме возрастает при воспалении, инфекции. Он является ростовым фактором для миелоидных полустволовых клеток, фактором терморегуляции и индукции лихорадки. Его синтез стимулируется ИЛ-1 β и ФНО- α . Считается, что этот цитокин вносит существенный вклад в осуществлении ООФ при его нормергическом течении. Хотя первичная роль ИЛ-6 состоит в активации процессов, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза, его избыточная продукция способствует повреждению ткани.

ИЛ-8 — это семейство пептидов, которые вырабатываются макрофагами, в частности, по сигналу ИЛ-1 β . Они активируют хемотаксис, краевое стояние лейкоцитов, освобождение дефензинов из нейтрофилов, что способствует элиминации из организма всего чуждого и отжившего.

Перестройка метаболизма при ООФ зависит не только от цитокинов, но и от активности симпатической нервной системы и стрессорных нейроэндокринных механизмов. Цитокины, провоцируя лихорадку, ООФ, также стимулируют симпато-адреналовую и ГГНС. Возрастает продукция и усиливается действие КА, глюкокортикоидов, вазопрессина, альдостерона и глюкагона. Глюкокорти-

коиды — мощные ингибиторы экспрессии интерлейкиновых генов и синтеза метаболитов арахидоновой кислоты, сдерживающие интенсивность острофазового ответа. Фактически стресс и цитокиновый ответ находятся в неоднозначных взаимоотношениях, сдерживая острофазные реакции от чрезмерности.

Одной из важнейших особенностей всех цитокинов, вырабатываемых иммунокомпетентными клетками и обладающих свойствами эндогенных пирогенов, является их полифункциональность и сочетание в своей биологической характеристике иммунотропных и нейротропных свойств. Под их влиянием в ЦНС усиливается дельта-волновая активность нейронов, способствующая медленному сну, стимулируется продукция АКТГ в гипофизе и вазопрессина в гипоталамусе, что может вызывать тревогу и способствует стрессу. Изменяется установочная точка терморегуляции в преоптической и передней зоне гипоталамуса, снижается возбудимость центров аппетита и чувствительность холодовых нейронов к ингибирующему температурному сигналу. Развивается анорексия и ограничение теплоотдачи с нарастанием теплопродукции. Развивается лихорадка. Нет сомнений, что цитокины инициируют большинство симптомов реакции острой фазы при действии эндотоксина в организме.

Таким образом, ООФ — это комплекс изменений, осуществляемых и регулируемых цитокинами. Клинически ему соответствует продромальный синдром, проявляющийся неспецифическими признаками при широком круге заболеваний в их начальной фазе. Продромальный синдром в клинике проявляется слабостью, головной болью, неопределенными болями в мышцах, костях, суставах, сонливостью, вялостью, нарушением аппетита, иногда тошнотой, тревогой, депрессией, раздражительностью. Если количество цитокинов очень велико, то ответные реакции органов и систем настолько выражены и разбалансированы, что наблюдаются гиперергические формы ООФ, клинически соответствующие шокopodobным состояниям и септицемии.

На уровне печени реакцию острой фазы в основном составляет усиленный синтез белков острой фазы и выделение их в кровь. Согласно многочисленным литературным данным, белки острой фазы — это протеины, концентрация которых всегда увеличивается при инфекции, острых воспалительных процессах, травмах, аллергических и иных состояниях (ревматизме, остром полиартрите, сепсисе, злокачественных опухолях, острых некрозах). Известно около 30 таких белков. У человека к основным таким белкам относят: С-реактивный белок, α_1 -антихимотрипсин, α_2 -макроглобулин, гаптоглобулин, антитромбин III, амилоид А и Р. Уровень белков ООФ в крови определяется, прежде всего, синтезом и секрецией их клетками печени. Важнейшая роль в регуляции этих процессов принадлежит ИЛ-6, в меньшей степени — ИЛ-1 β и ФНО- α . Рост концентрации белков острой фазы в циркулирующей крови представляет собой маркер острого воспаления. При этом развивается ряд изменений лабораторных показателей — ускорение СОЭ, часто лейкоцитоз, понижение альбумин-глобулинового коэффициента. Из нейтрофилов поступает лактоферрин. Вне острой фазы некоторые белки, такие как С-реактивный белок и α_2 -макроглобулин, практически отсутствуют в крови, в то время как другие присутствуют в небольших концентрациях и в норме. Параллельно происходит уменьшение образования альбумина и тра-

сферрина. Ускоряется СОЭ и повышаются агрегационные свойства форменных элементов крови.

Белки острой фазы обладают следующими свойствами: антиоксидантными (церулоплазмин, амилоид, гаптоглобин, С-реактивный белок, α_2 -макроглобулин), антимикробными (С-реактивный белок, лактоферрин, факторы комплемента), регулируемыми гемостаз (факторы коагуляции и антикоагулянты).

При ООФ возникают гипоферремия и гипоцинкемия вследствие ограничения поступления железа и цинка в ткани под действием белков острой фазы. Это важно для повышения антибактериальной резистентности организма, так как цинк и особенно железо-ростовые факторы ряда бактерий (грамотрицательных) обладают белками — сидерофиллинами (такой эффект имеют гаптоглобин, лактоферрин, понижение продукции трансферрина). Эти же белки острой фазы улавливают и транспортируют железо и цинк в макрофаги. Снижение доступности железа повышает антибактериальную резистентность и снижает интенсивность свободно-радикальных реакций, повреждающих ткани.

Во время ООФ увеличивается общая протеолитическая активность плазмы. Происходит усиление (с превалированием в скелетных мышцах) катаболизма белков с их распадом до аминокислот, которые транспортируются в печень и участвуют в образовании глюкозы и синтезе протеинов острой фазы.

Инактивация ряда ИЛ и, в частности, ИЛ-1 β осуществляется трипсинподобными протеазами, к ингибиторам которых относится ряд белков острой фазы (α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин). Ингибиторами трипсинподобных ферментов блокируется образование ИЛ-1 β и секреция ФНО- α мононуклеарными клетками в ответ на стимуляцию их бактериальными эндотоксинами.

Очевидно, что ответная системная реакция организма на повреждение — ООФ, которая начинается немедленно, позволяет осуществить координированную перестройку обмена веществ и физиологических функций ряда органов и тканей, необходимую для поддержания процессов жизнедеятельности в новых условиях существования. Вместе с тем, такая форма системной защиты, когда имеет место избыточное функционирование цитохимических каскадов, связана с определенными издержками для организма, ведет к развитию осложнений, заболеваний (сердечно-сосудистых, аутоиммунных, коллагенозов и т. п.), шокоподобным состояниям. Хроническая гиперпродукция белков острой фазы, особенно амилоида А, является фактором риска амилоидоза, который может развиваться при затяжном течении воспалительных процессов в органах и тканях.

1.7.2. Шок: виды, патогенез, клинические проявления

Шок (от англ. *shock* — удар, потрясение) — крайне тяжёлое состояние организма, остро возникающее вследствие общей рефлекторной реакции на действие чрезвычайного раздражителя, характеризующееся резким уменьшением капиллярного кровотока в различных органах и угнетением всех жизненных функций в результате расстройств их нервно-гуморальной регуляции. Это одна из распространенных форм патологии организма. Достаточно сказать, что значительная часть больных, поступающих по скорой помощи, находится в состоянии

более или менее тяжёлой формы шока. Особенно велико количество людей в таком состоянии в период военных действий, природных и технических катастроф.

Шок может возникнуть под действием самых разнообразных по своей природе и характеру раздражителей, но отличающихся необычайной, чрезмерной силой — экстремальных.

Всевозможные неблагоприятные воздействия на организм, предшествующие шокогенному раздражителю, действующие вместе с ним или после него, облегчают возникновение шока и утяжеляют его течение. К числу таких дополнительных, сопутствующих факторов относятся кровопотеря, перегревание или переохлаждение организма, длительная гиподинамия, голодание, переутомление, нервное перенапряжение, психическая травма и даже такие, казалось бы, индифферентные раздражители как яркий свет, громкий разговор и т. п. Влияние, способствующее развитию шока, оказывают и неблагоприятные метеорологические условия: резкие перепады атмосферного давления, температуры, магнитные бури. Развитие шока и его последующее течение зависит от реактивности организма. Течение шока бывает более благоприятным у детей и особенно неблагоприятным у лиц старческого возраста.

Единой, общепринятой классификации видов шока нет. Критерием для выделения видов шоковых состояний служит, главным образом, их причинный фактор. В зависимости от причины, вызывающей шок, выделяют следующие его виды: травматический, ожоговый, анафилактический, гемотрансфузионный, геморрагический, кардиогенный, токсикосептический, электрический, лучевой, психогенный и др. Близок к шоку краш-синдром (синдром раздавливания). Патогенез каждого вида шока имеет свои особенности развития, свои ведущие звенья. Однако все разновидности шока развиваются в конечном итоге по одним и тем же общим закономерностям.

Вне зависимости от вида причины и особенностей развивающегося повреждения основными ведущими патогенетическими звеньями шока являются: интоксикация, гиповолемия, обильная болевая афферентация, снижение насосной функции сердца, ведущие, в конечном итоге, к тяжёлой недостаточности нутритивной функции системы микроциркуляции.

В механизмах развития всех видов шока имеет значение последовательное включение двух типов компенсаторно-приспособительных механизмов. Это активация симпатoadреналовой и ГГНС, которая во многом обуславливает 1-ю стадию (компенсации). В результате такой активации возникает вазоконстрикция на периферии и резко ограничивается кровоток в периферических органах и тканях (кожа, подкожная клетчатка, органы брюшной полости). Так как альфа-адренорецепторный компонент наиболее выражен в сосудистом русле на периферии, а не в коронарных и мозговых сосудах, то происходит так называемая централизация кровообращения, т. е. сохранение кровотока в жизненно важных органах — сердце и мозге и поддерживается давление в крупных артериальных сосудах. Однако ишемия и развивающаяся гипоксия органов и тканей в результате резкого снижения кровотока в сосудах на периферии способствует активации протеолитических систем, дегрануляции тучных клеток, избыточному образованию вазоактивных аминов, пептидов и др. БАВ. В конечном итоге это

приводит к усугублению вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, выходу жидкости из сосудов в ткани, нарушению микроциркуляции в тканях, уменьшению венозного возврата, уменьшению сердечного выброса и снижению АД. При дальнейшем снижении АД коронарный и мозговой кровотоки начинают уменьшаться, наступает ишемия тканей ЦНС, снижается активность центральных отделов СНС, что способствует дальнейшему падению АД, усугублению ишемии как на периферии, так и в миокарде, ЦНС. Включаются механизмы повреждения по принципу «порочного круга». Наступает стадия декомпенсации. Образующиеся в условиях ишемии, гипоксии вещества с вазодилаторными свойствами, истощение запасов КА в нервных окончаниях способствуют не только дальнейшему уменьшению венозного возврата крови к сердцу, падению МОК, но и увеличению сосудистой проницаемости, развитию «сладж-феномена», ДВС-синдрома. Это влечет за собой повреждение клеток, органов и тканей и особенно чувствительных к гипоксии и действию токсических факторов «шоковых органов» (лёгких, почек, печени), возникновение синдромов острого респираторного дистресса, ранее известного как «шоковое лёгкое», «шоковая почка» и «шоковая печень». Степень активации симпатoadреналовой и ГГНС, а также характер, количество и соотношение разных видов образующихся БАВ при различных видах шока неодинаковы. Это отражается на скорости развития и выраженности микроциркуляторных нарушений в разных органах и во многом определяет особенности и тяжесть каждого вида шока. Для оценки тяжести шока, наряду с его этиопатогенетическими характеристиками, имеет значение его динамика и выраженность нарушений процессов жизнедеятельности. Динамика шока — его фазное развитие — определяется степенью нарушений важнейших функций организма. В итоге течение шока в стадии декомпенсации может завершиться переходом в терминальное состояние.

С общебиологической точки зрения необходимо отметить, что в процессе эволюции шок сформировался как ответ организма на агрессию, который можно отнести к категории пассивной защиты, направленной на сохранение жизни в условиях воздействия экстремальных факторов. Так, Н. Н. Бурденко рассматривал шок не как этап умирания, а как реакцию организма, способного жить. У высших животных и человека основными являются активные формы защиты, позволяющие избежать действия неблагоприятных, повреждающих факторов окружающей среды, т. е. уход от опасностей, борьбы. При их несостоятельности возникает совокупность реакций, носящих характер пассивно-оборонительных, обеспечивающих до определенных пределов сохранение жизни индивида — шок. Суть шока составляет торможение большинства функций, уменьшение энергетических затрат, т. е. предельно экономное использование сохранившихся резервов организма.

Травматический шок возникает при размозжении обширной массы мягких тканей, переломах костей скелета, повреждении грудной клетки или брюшной полости, огнестрельных ранениях и т. п. Как правило, обширные, выраженные повреждения органов и тканей сочетаются с кровопотерей, инфицированием ран.

В развитии шока выделяют две стадии: компенсации и декомпенсации; ранее их называли эректильной (стадия возбуждения) и торпидной (стадия торможения). Отличительными особенностями стадии компенсации являются: общее возбуждение, двигательная реакция, речевое беспокойство, повышение артериального кровяного давления, одышка, активация обменных процессов, могут быть повышение температуры тела, лейкоцитоз и др. Эта стадия шока очень кратковременна и обычно не превышает 10–15 мин, реже — 30 мин. Стадия компенсации по выраженности и продолжительности, как правило, коррелирует с масштабом и степенью повреждения: чем оно больше, тем короче эта стадия, и наоборот. Для стадии декомпенсации характерны бледность кожных покровов и видимых слизистых, холодный пот, расширение зрачков, резкое угнетение психики, апатия, безучастие к окружающему при сохраненном сознании, прогрессирующее падение кровяного давления и нарастающее ослабление сердечной деятельности, поверхностное неравномерное по ритму и глубине, нередко — периодическое дыхание (типа Чейна–Стокса, Биотта), гипоксия смешанного типа, гипотермия, лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, олигурия или анурия. Интенсивность обменных процессов падает. Нарастает недостаточность органов и систем. Организм переходит на неэкономный, расточительный путь получения энергии — гликолиз, в результате чего накапливаются недоокисленные продукты обмена (молочная, пировиноградная кислоты), развивается нарастающий ацидоз, что инициирует образование в сосудистом русле микротромбов, иногда завершающееся развитием ДВС-синдрома. Нарушения микроциркуляции в лёгких, их отёк приводят к острой дыхательной недостаточности, к ацидозу, к «шоковому лёгкому», а значительное снижение кровоснабжения почек, их ишемия — к острой почечной недостаточности, «шоковым почкам». Эти и другие нарушения могут завершаться неблагоприятным исходом — развитием 3-й (терминальной) стадии со всеми периодами и особенностями, присущими терминальному состоянию.

Патогенез травматического шока сложен. Многие его стороны до сих пор остаются спорными. К настоящему времени известно более 10 теорий шока. Большинство из них уже потеряло научный интерес и имеет лишь историческое значение.

Наиболее старой и устойчивой является теория токсемии (В. Кеннон), согласно которой шок возникает в результате действия на организм токсинов, освобождающихся из разрушенных тканей и образующихся в результате нарушения обмена веществ. Сегодня доказано, что интоксикация в травмированном организме имеет место. Она связана не только и даже не столько с гибелью травмированных тканей (как полагал В. Кеннон) и образованием в связи с этим больших количеств гистамина и других БАВ, но и с нарушением проницаемости лизосомальных мембран ишемизированных тканей и выходом гидролаз в общий кровоток, повышенным всасыванием токсичных продуктов азотистого обмена, аммиачных соединений, эндотоксина бактерий кишечника, нарушением экскреторной функции почек и обезвреживающей функции печени. Основной причиной токсемии считают невозможность удаления токсичных продуктов метаболизма из-за гипоперфузии тканей и нарушения функции почек. Однако на развитие

токсемии требуется время, а шок нередко возникает сразу после травмы. Более того, всасывание из поврежденных тканей экзо- и эндотоксинов замедлено (введение в травмированную конечность двойной смертельной дозы стрихнина не вызывает гибели животного). Не подтверждают иницирующей роли токсемии в развитии шока и опыты с перекрестным кровообращением. Признавая существенный вклад последней в механизм формирования шока, следует считать, что она не является инициальным звеном его патогенеза.

Наибольшее признание имеет сегодня нейрорефлекторная теория травматического шока, основоположником которой является Н. И. Пирогов, подробно развитая в последующих работах И. Р. Петровым, В. К. Кулагиным, Н. Н. Гордиенко и др. Суть ее сводится к следующему. Инициальным звеном в развитии шока служит поток в ЦНС огромного количества импульсов (прежде всего болевых), обусловленных раздражением массы нервных рецепторов чрезвычайно сильным раздражителем и непосредственным повреждением нервных стволов.

В результате развивается генерализованное возбуждение коры и подкорковых центров мозга со всеми вытекающими последствиями: активацией деятельности желез внутренней секреции, усиленным выбросом гормонов, в том числе КА, гормонов гипофиза и щитовидной железы, повышением АД, одышкой, интенсификацией обмена веществ и др. (рис. 6). Клиническим выражением возбуждения в ЦНС является стадия компенсации или эректильная стадия шока.



Рис. 6. Основные звенья патогенеза шока (стадия компенсации) по П. Ф. Литвицкому

Перевозбуждение нервных клеток сменяется их торможением и переходом во 2-ю стадию — декомпенсации, или торпидную. Первоначально торможение возникает в ретикулярной формации мозга. Связанная с этим блокада афферентных импульсов к коре головного мозга может расцениваться как компенсаторная

реакция организма, предохраняющая на время центральные структуры нервной системы от астенизации. Вместе с тем блокирование канала восходящей импульсации ведет к нарушению интегративной деятельности мозга, создавая таким образом предпосылки для прекращения существования организма как единого целого.

Существенно важное значение в патогенезе шока на всех этапах его развития имеет обусловленное расстройством регуляции несоответствие потребностей метаболизма его циркуляторным обеспечением. Расстройство циркуляции в процессе развития шока проявляются все большим несоответствием ОПСС МОК. Возбуждение сосудодвигательного центра, избыточный выброс КА, тиреоидных гормонов на 1-м этапе шока ведут к генерализованной вазоконстрикции (за исключением сосудов мозга, сердца, частично печени), АД повышается, раскрываются артериовенозные анастомозы, и значительная часть крови по артериовенозным шунтам поступает в вены, минуя капиллярное русло. Это явление, получившее название «шунтирование кровотока», с одной стороны ведет к увеличению числа рециркуляции крови, что на фоне отсутствия спазма сосудов мозга, сердца обеспечивает относительно благоприятное кровоснабжение этих жизненно важных органов («централизация кровообращения») и носит, таким образом, компенсаторный характер. С другой стороны, переход крови из артерий с высоким уровнем давления в вены значительно повышает величину давления в них, в результате чего затрудняется отток крови в вены из капилляров. Развивающийся своеобразный гидравлический затвор ведет к замедлению капиллярного кровотока, и снабжение тканей кислородом все больше и больше нарушается. Нарастающая гипоксия тканей усугубляется возросшими, в связи с активизацией (за счет возбуждения ЦНС, гипоталамуса, в частности), потребностями обменных процессов в кислороде. Затруднение оттока крови в вены сопряжено также с патологическим депонированием значительной части крови в капиллярном русле и уменьшением массы циркулирующей крови. Уже к концу стадии компенсации в условиях травматического шока из общей циркуляции выключается до 20–30 % крови. Это в свое время породило появление гиповолемической теории шока — теории кровоплазмопотери. Если учесть, что травма, как правило, сопровождается более или менее значительной кровопотерей, становится очевидным, что возврат крови к сердцу, а вместе с этим и УОК, резко падает. За счет умеренной тахикардии МОК какое-то время поддерживается на относительно терпимом уровне. Значительная тахикардия (до 160–180 уд./мин на этапе далекозашедшего шока), напротив, усугубляет положение, поскольку резко сокращается период диастолы, и полости сердца не успевают заполниться кровью. Сердце, тратя энергию на сокращения, работает вхолостую. МОК не только не увеличивается, но еще более резко падает. Изначально компенсаторно-приспособительная реакция (учащение сокращений сердца) переходит при чрезмерной её выраженности в свою противоположность и становится реакцией патологической (рис. 7).

При переходе шока в стадию декомпенсации (торпидную стадию) высокий тонус сосудов сменяется гипотонией, формируются многочисленные порочные круги, в результате чего разбалансировка гемодинамики и метаболизма достига-

ет такой степени, что обратное развитие процесса нередко становится уже невозможным.

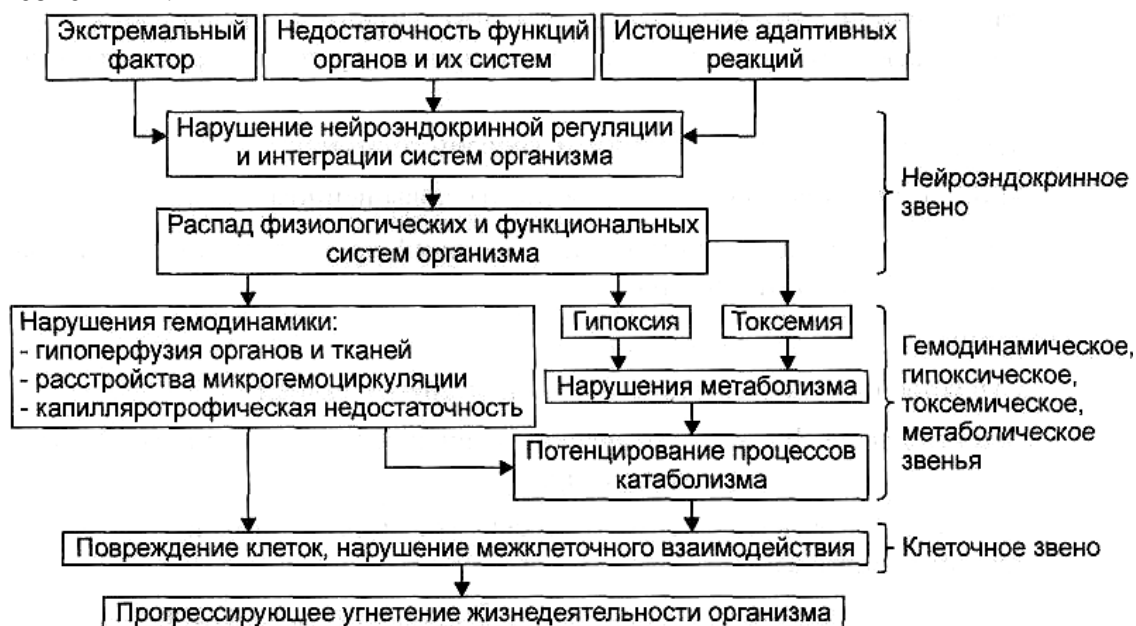


Рис. 7. Основные звенья патогенеза шока (стадия декомпенсации) по П. Ф. Литвицкому

Таким образом, основными пусковыми факторами патогенеза травматического шока является интенсивная афферентная импульсация, кровопотеря и интоксикация продуктами распада поврежденных тканей и продуктами нарушенного метаболизма.

Ожоговый шок возникает при обширных термических повреждениях — ожогах. Это вторая по частоте форма шока. По механизмам развития близок к травматическому, так как ведущая роль в его патогенезе принадлежит раздражению обширных рецепторных зон и повреждению тканевых элементов. Частота его развития теснейшим образом связана с площадью пораженных ожогом тканей и степенью ожоговой травмы. Отличительными особенностями ожогового шока являются нередко большая длительность (до 1–2 ч) 1-й стадии, большой удельный вес в механизме его развития токсемии (из-за гибели ткани, нарушения барьерных свойств кожи, присоединения инфекции), а также кровопотери из-за повреждения значительного числа кровеносных и лимфатических сосудов. Ведущим в патогенезе и этой формы шока является массивная афферентная импульсация из очага повреждения, с которой суммируются импульсы от сосудистых хемо- и барорецепторов в связи с токсемией и нарастающей олигемией, что в итоге ведет к возникновению возбуждения, а затем развитию очагов торможения в ЦНС. Это в комплексе с изменениями эндокринной регуляции приводит к гемодинамическим и обменным нарушениям, характерным для шока.

Кардиогенный шок возникает как тяжёлое осложнение стенокардии и инфаркта миокарда в остром периоде его развития и является основной причиной смерти при этих состояниях. До появления вазопрессорных и других средств его лечения 80 % больных с кардиогенным шоком погибали. Гипоксия сердечной

мышцы при спазме коронарных сосудов сопровождается сильным болевым приступом. Поток болевых импульсов в сочетании с эмоционально обусловленными (чувство страха при болях в сердце) нарушениями функции ЦНС и лежит в основе его развития. Вследствие ослабления сократительной функции миокарда, вызванного расстройством трофики, значительно снижается МОК. Стадия компенсации при этой форме шока, хотя обычно и не очень ярко выражена, но характеризуется особой длительностью, продолжаясь нередко часами. Затем внезапно наступает ухудшение состояния больного, работы сердца, появляется тошнота, рвота, сигнализирующие о переходе шока во 2-ю стадию. Падает кровяное давление, отмечается нарастающая тахикардия, часто возникают различного рода аритмии. Развивающиеся нарушения кровообращения и, в частности, в миокарде, могут привести к отёку лёгких.

Анафилактический шок развивается в ответ на повторное парентеральное введение чужеродного белка или на попадание в организм других веществ антигенной природы. В качестве факторов, провоцирующих развитие этой формы шока, могут быть и лекарственные препараты (антибиотики, анальгетики, сульфамидные препараты, новокаин и др.), с увеличением числа которых возрастает и число случаев анафилактического шока. Фактором, инициирующим развитие этой формы шока, является образование комплексов антиген – антитело, приводящее к высвобождению вазоактивных веществ, к вазодилатации резистивных сосудов, к снижению общего периферического сопротивления и как следствие этого — к артериальной гипотензии. Шок возникает внезапно, в течение нескольких минут. Эректильная стадия обычно очень кратковременна, неуловима. Проявляется чувством беспокойства, двигательным возбуждением, головной болью. Затем возникает спазм гладкой мускулатуры (особенно мускулатуры бронхов), появляются судороги, асфиксия. Протекает тяжело и без своевременной интенсивной терапии быстро заканчивается летальным исходом.

Близким по патогенезу к этому виду шока является *токсико-септический (эндотоксиновый) шок*, который возникает на действие в организме бактериальных эндотоксинов. В результате дистонии сосудов микроциркуляторного русла под влиянием бактериальных эндотоксинов нарушается кровоток через капилляры, возникает острая сосудистая недостаточность, артериальная гипотензия, развивается гипоксия тканей.

Гемотрансфузионный (посттрансфузионный) шок возникает после переливаний несовместимой крови. По механизму развития и клинической картине близок к анафилактическому: очень кратковременна, иногда неуловима стадия компенсации (возбуждения), отмечаются раннее катастрофическое падение АД, бронхоспазм и затруднение дыхания, резкое нарушение функции почек, быстрое наступление летального исхода. Предвестниками шока являются возникающие после переливания крови, а иногда уже во время трансфузии, головокружение, головная боль, резкие нестерпимые боли в поясничной области, икроножных мышцах, обусловленные избирательным спазмом сосудов. В развитии этой формы шока пусковыми моментами являются массивная агглютинация форменных элементов крови, эритроцитов, последующий их гемолиз.

Психогенный шок провоцируется тяжёлой психической травмой, отрицательными эмоциями, легче возникает у людей со слабым типом ВНД, измененной реактивностью. У людей с повышенной чувствительностью к боли и особым типом нервной системы, испытавших сильные боли при оперативном вмешательстве, экстракции зуба, его лечении и других манипуляциях, шок может развиться условно-рефлекторно при виде хирургических инструментов, бормашины, обстановки операционной и т. п. Психическое перенапряжение облегчает развитие других форм шока: травматического, кардиогенного, ожогового и др.

Шок необходимо отличать от коллапса.

1.7.3. КОЛЛАПС: ВИДЫ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Коллапс (от лат. collaps — крах, падение) — близкий к шоку патологический процесс, клиническая картина позднего этапа которого очень сходна с картиной глубокого шока. Это острая сердечно-сосудистая недостаточность, обусловленная падением тонуса артериол и вен и резким снижением артериального и венозного давления, уменьшением массы циркулирующей крови. Человек при этом теряет сознание. Нарушения в ЦНС развиваются, в отличие от шока, вторично вследствие сосудисто-сердечной недостаточности. По этиологическому признаку различают:

- *инфекционный коллапс* (в результате интоксикации организма бактериальными токсинами при тяжело протекающих острых инфекционных заболеваниях);
- *гипоксемический коллапс* у людей, попадающих в условия низкого атмосферного давления (при подъеме на воздушном шаре, в барокамере, разгерметизации на большой высоте кабины самолета и т. п.) или вынужденных дышать воздухом с низким содержанием кислорода (на затонувшей подводной лодке, в завалах каменноугольных шахт и т. п.);
- *геморрагический коллапс* — результат острой массивной кровопотери;
- *панкреатический коллапс* — результат тяжёлой травмы, сопровождающейся кровоизлиянием в ткань поджелудочной железы и поступлением в кровь панкреатического сока с активными протеолитическими ферментами;
- *ортостатический коллапс* при быстрой смене положения тела с горизонтального в вертикальное у больных, длительно выдерживающих постельный режим. Недостаточность венозного тонуса у таких больных ведет к перераспределению крови с увеличением общего объема венозного русла и резким снижением притока крови к сердцу;
- *гипертермический коллапс* и др.

Ведущими патогенетическими факторами коллапса являются:

- резкое уменьшение ОЦК: абсолютное (при острой массивной кровопотере, значительном обезвоживании организма при профузных поносах, неукротимой рвоте, массивной полиурии) или относительное (вследствие избыточного депонирования крови при выраженном снижении тонуса мелких сосудов, сердечной недостаточности правожелудочкового типа, сопровождающейся застоем крови в венах большого круга кровообращения);
- первичное значительное уменьшение сердечного выброса, обусловленное ослаблением сократительной функции сердца или нарушением венозного

возврата к сердцу (при инфаркте миокарда, тампонаде сердца, тяжёлых токсических поражениях миокарда, некоторых видах аритмии, таких как, например, пароксизмальная тахикардия);

- первичное падение ОПСС в результате воздействий, снижающих нейрогенный и миогенный компоненты тонуса резистивных и емкостных сосудов.

1.7.4. КОМА: ВИДЫ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Кома (от греч. кома — сон, дремота) — состояние, характеризующееся потерей сознания в связи с нарушением функции коры больших полушарий головного мозга и расстройством рефлекторной деятельности жизненно важных функций организма (кровообращения, дыхания, метаболизма). Отличительной особенностью любой комы является полная и стойкая утрата сознания. Наиболее часто встречаются следующие виды комы.

Эндокринологические комы возникают при гипо- или гиперфункции некоторых желез внутренней секреции (диабетическая, гипо- и гипергликемические, гипотиреоидная, тиреотоксическая и др.). В частности, *диабетическая кома* развивается медленно в течение дней и недель (у диабетика в случае перерыва во введении инсулина или грубых нарушений пищевого режима). Первые симптомы — общее недомогание, жажда, потеря аппетита, головная боль, запоры или поносы, тошнота, возникают сонливость, депрессия, тахикардия, низкое артериальное давление, дыхание Куссмауля, характерен запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

Диабетическая кома может развиваться в виде кетоацидотической или гиперосмолярной. У лиц с недостаточностью инсулина (ИЗСД) кома развивается преимущественно за счет кетоацидоза. В этих условиях наряду с метаболическим ацидозом увеличивается уровень КТ, которые повреждают структурные липиды клеточных мембран, подавляют активность ферментов. Гиперосмолярная кома чаще встречается у лиц с инсулинорезистентностью (ИНСД) и возникает вследствие гипергликемии и ионного дисбаланса.

Гипогликемическая кома возникает при передозировке инсулина или недостаточном перекрытии его углеводами пищи, сопровождается внезапным ощущением голода, чувством страха, сердцебиением, обильным потоотделением, дрожью, иногда судорогами, психическими реакциями, бредом и др. При внутривенном введении глюкозы состояние быстро нормализуется. Главный патогенетический фактор — субстратное (дефицит глюкозы) голодание мозга и связанная с этим его энергетическая и кислородная недостаточность.

Нейрогенные комы отмечаются при остром расстройстве мозгового кровообращения, причиной которого чаще всего являются ишемический и геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, эпилепсия, опухоли головного мозга и его оболочек.

Печёночная кома — крайнее, тяжёлое проявление функциональной печёночной недостаточности. Облегчают диагностику такие предшествующие симптомы, как желтуха, повышенная кровоточивость (кровоподтеки, носовые, геморроидальные, пищеводные кровотечения), боли в области печени, «печёночный» запах изо рта, биохимические анализы, свидетельствующие о на-

рушении её функции, признаки коллатерального портокавального кровообращения. Ведущим в механизме развития является отравление организма аммиачными соединениями в результате нарушения мочевинообразовательной функции печени и (или) поступающими в кровоток с портальной кровью. Определенный вклад вносит нарастающая гипогликемия, холацидемия, ацидоз и др., связанные с нарушением участия печени в углеводном обмене, поддержании постоянства КОС и т. д.

Уремическая кома отмечается при почечной недостаточности как следствие высокой азотемии. Характерные признаки — светлая моча с низким удельным весом, высокий уровень мочевины и азотистых оснований крови, тяжёлые проявления интоксикации организма, запах мочевины изо рта и др.

В числе других форм комы следует назвать *аноксическую кому* (при удушье, утоплении, тяжёлой хронической сердечно-лёгочной недостаточности), *кому, связанную с экзогенной интоксикацией организма* (отравление этиловым и особенно метиловым спиртом и другими промышленными ядами, фосфорорганическими соединениями, грибами, лекарственными препаратами и т. п.) и др.

В механизме формирования комы решающую роль играет сильное токсическое воздействие на клетки ЦНС и прежде всего коры больших полушарий мозга: аммиачных соединений, производных фенола и других веществ, необезвреживаемых печенью вследствие значительного нарушения её антитоксической функции при диффузных поражениях органа; или их избыточном поступлении в печень (при почечной недостаточности); КТ, осмолярных нарушений крови при тяжёлых формах СД; избытка тиреоидных гормонов при тяжёлых формах Базедовой болезни; резко выраженной гипогликемии при передозировке инсулина больному СД и т. п.

В патогенезе любой комы, от какой бы причины она ни развивалась, существенное значение имеют резкое кислородное голодание, ацидоз, нарушения электролитного баланса, расстройство мозгового кровообращения, ликвородинамические нарушения. Под влиянием действия перечисленных патогенетических факторов нарушается клеточное дыхание и обмен энергии в коре и подкорковых образованиях мозга, развивается запредельное торможение. Особую роль в развитии комы играет нарушение функции ретикулярной формации с выпадением активирующего влияния на кору головного мозга и угнетением функции подкорковых образований и центров вегетативной нервной системы. Вот почему ведущим проявлением комы является помрачнение, а при глубокой коме — потеря сознания, постепенное угасание рефлексов, полная протрация, расслабление скелетной мускулатуры, произвольное мочеиспускание и дефекация. Нарушения мозгового кровообращения и ликворообращения ведут к отёку, а если процесс длится долго — набуханию мозга. Чем глубже кома, тем серьезнее нарушения соматических функций: дыхания, кровообращения, обменных процессов. При несвоевременном оказании лечебной помощи при глубокой коме процесс может закончиться смертью больного. Прогноз всегда определяется характером основного заболевания, глубиной комы и её продолжительностью.

2. НАРУШЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

В органах и тканях при действии разнообразных раздражителей могут возникать местные расстройства кровообращения.

Несмотря на ограниченное распространение, они представляют собой проявление реакций целостного организма и могут вызывать выраженные общие нарушения. Наиболее часто встречающиеся местные расстройства кровообращения: артериальная и венозная гиперемия, ишемия, тромбоз, эмболия.

2.1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ: ВИДЫ, ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРОЯВЛЕНИЯ

Артериальная гиперемия (АГ) — это увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие избыточного притока крови по артериальным сосудам. Для АГ характерны следующие признаки:

- покраснение участка ткани или органа вследствие того, что поверхностно расположенные сосуды в коже и слизистых заполнены кровью с повышенным количеством оксигемоглобина, а также вследствие артериализации венозной крови;
- увеличение числа функционирующих сосудов за счет раскрытия «запасных» (закрытых) капилляров, превращения их сначала в плазматические, а затем в заполненные цельной кровью функционирующие капилляры;
- пульсация расширенных приводящих мелких артерий, артериол, вен и капилляров вследствие передачи пульсовой волны по расширенному кровеносному руслу;
- возрастание скорости кровотока в капиллярах вследствие увеличения артериовенозной разности давлений в микрососудах;
- повышение местной температуры вследствие усиления кровотока и локального повышения обмена веществ;
- повышение гидростатического давления в артериолах, капиллярах, венах, поскольку расширение сосудов ведет к увеличению объема притекающей и оттекающей крови;
- усиление лимфообращения, так как увеличение числа функционирующих капилляров увеличивает общий объем фильтрации жидкости в ткани; при этом значительно усиливается и лимфоотток;
- увеличение объема гиперемизованного участка, повышение его тургора за счет переполнения его кровью и увеличенного лимфообразования;
- усиление функции органа.

Причинами АГ могут быть физические, механические, биологические, психогенные и другие факторы, вызывающие расширение сосудов, в том числе усиленное действие обычных физиологических раздражителей (солнечные лучи, те-

пло), усиленное образование продуктов нормального метаболизма при работе органов и тканей.

Различают *физиологическую* и *патологическую* АГ. Физиологическая АГ возникает при усилении деятельности органа (рабочая), например, гиперемия скелетной мышцы во время сокращения, поджелудочной железы — во время пищеварения, головного мозга — при психической нагрузке, под влиянием эмоций («краска гнева», «краска стыда»), по условнорефлекторному механизму («эритрофобия» — боязнь покраснеть). Патологическая АГ возникает под влиянием патогенных агентов (химические вещества, токсины, продукты нарушенного обмена, образующиеся при воспалении, ожоге, лихорадке, аллергии, механические факторы), например, инфекционная сыпь, покраснение лица при инфекциях (корь, скарлатина, сыпной тиф), половины лица при невралгии тройничного нерва и др. Для патологической АГ характерно несоответствие между состоянием кровообращения и функцией органа — кровообращение усилено как в период активного функционирования, так и в состоянии покоя.

Основным звеном в развитии АГ (физиологической и патологической) является увеличение массы протекающей крови вследствие расширения артерий, а затем и вен в гиперемизованном участке — увеличена линейная и объемная скорость кровотока, при этом приток крови равен ее оттоку. При ускоренном кровотоке отдача кислорода тканям ограничивается, но это с избытком компенсируется значительным увеличением массы протекающей крови и увеличением числа функционирующих капилляров.

По механизму развития различают следующие виды АГ:

- нейрогенную (нейротоническую и нейропаралитическую);
- миогенную (миопаралитическую), обусловленную местными метаболическими факторами;

Нейротоническая гиперемия возникает при раздражении сосудорасширяющих нервов или центров, а также рефлекторно в связи с раздражением экстеро- и интерорецепторов. Гиперемия такого типа впервые была воспроизведена Клодом Бернаром в эксперименте на кроликах путем раздражения ветви лицевого нерва (*chorda tympani*), состоящей из сосудорасширяющих волокон. При этом наблюдалась гиперемия и усиление секреции подчелюстной слюнной железы. АГ, обусловленная холинергическим механизмом (действие ацетилхолина), может возникать и в других органах (язык, наружные половые органы и т. д.), сосуды которых иннервируются парасимпатическими нервными волокнами. Примером рефлекторной гиперемии является покраснение лица при патологических процессах во внутренних органах (в сердце, лёгких, печени, яичниках и др.).

Нейропаралитическую гиперемию Клод Бернар наблюдал на ухе кролика при перерезке шейного узла симпатического ствола. Ее можно наблюдать в эксперименте на животных при перерезке симпатических адренергических волокон и нервов, обладающих сосудосуживающим действием. Такой механизм лежит частично в основе ультрафиолетовой эритемы и воспалительной гиперемии. На этом основано применение периартериальной и ганглионарной симпатэктомии при длительных сосудистых спазмах, сопровождающих эндартериит.

Миопаралитическая гиперемия возникает при непосредственном действии на мышечную стенку сосуда различных метаболитов, медиаторов, обладающих сосудорасширяющим эффектом, снижающих миогенный тонус сосудов (углекислота, уменьшение содержания кислорода, молочная и пировиноградная кислоты, продукты распада АТФ и др.), АХ, гистамина, брадикинина, ПГ, а также особого фактора релаксации, выделяемого клетками интактного эндотелия. По последним данным, это NO, образующийся из аминокислоты аргинина. Указанный фактор релаксации действует на гладкомышечные клетки сосудистой стенки и вызывает их гиперполяризацию. Результатом этого является уменьшение базального тонуса кровеносных сосудов и их расширение под действием давления крови. Такая гиперемия возникает независимо от иннервационных влияний, и полная денервация не предотвращает ее развития. Основные механизмы развития АГ иллюстрируются рис. 8 — три случая «красных щек» (от стыда, от холода, от пощечины).

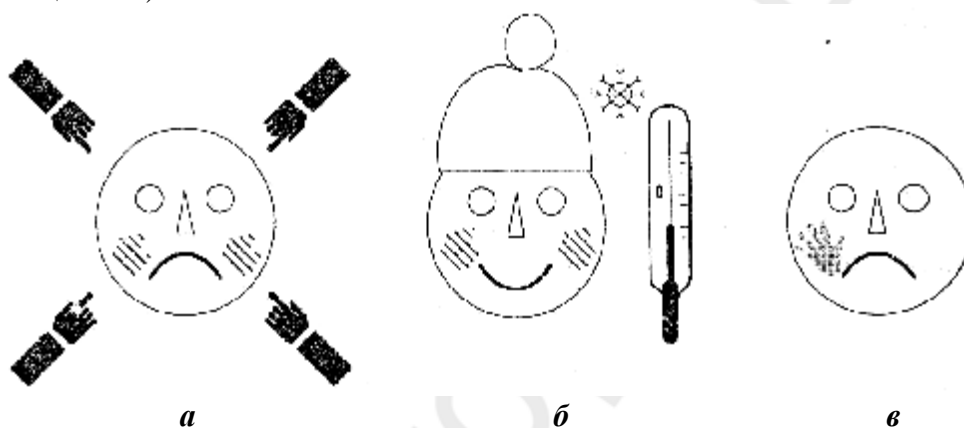


Рис. 8. Механизмы артериальной гиперемии (по А. Ш. Зайчику и Л. П. Чурилову, 2002):
 а — нейротонический; б — нейропаралитический; в — миопаралитический

К гиперемии смешанного по механизму характера относятся:

- вакатная гиперемия (от лат. *vacuus* — пустой), возникающая при местном действии пониженного атмосферного давления, например, при применении медицинских банок; при этом появляются и признаки венозной гиперемии (сниженный отток);
- коллатеральная гиперемия, развивающаяся при затруднении кровотока по магистральным сосудам; кровь поступает по обходным путям (коллатералам);
- постишемическая (реперфузионная, посткомпрессионная) гиперемия, появляющаяся после предшествующей местной анемии при устранении ее причины. В этих случаях сдавленные, обескровленные сосуды быстро расширяются, переполняются кровью, что может привести к их разрыву, уменьшению притока крови к другим органам, в частности, к головному мозгу. Поэтому такие манипуляции как удаление опухоли, извлечение жидкости из полости тела, сдавливающих сосуды, необходимо осуществлять медленно.

Значение АГ для организма может быть различным. Она имеет положительное, приспособительное значение, поскольку сопровождается усилением обмена веществ и функции органа, восстановлением кровоснабжения ткани по

коллатеральным сосудам. Однако АГ может приводить и к нежелательным для организма последствиям. Так, резкое расширение сосудов и усиление кровотока, например, в ткани головного мозга (избыточное с точки зрения адекватного кровоснабжения), оксигенированная кровь в мозговых венах (симптом «избыточной перфузии мозга» с «красной венозной кровью») — тяжёлое, иногда необратимое состояние, особенно опасное для пожилых людей (атеросклероз), может приводить к разрывам сосудов, кровоизлияниям и нередко заканчивается смертью. При реперфузии в ткани образуется большое количество перекисных соединений, с которыми не справляются антиоксидантные системы. Резкое усиление процессов ПОЛ приводит к повреждению клеточных мембран и развитию свободнорадикального некробиоза (см. раздел 1.1 «Причины нарушения функционирования и повреждения клетки»). Если АГ развивается большой поверхностью кожи, обеспечивая терморегуляцию, изменяется не только объёмный кровоток в коже, но и системная гемодинамика (МОК, АД). Хроническая АГ может способствовать гипертрофии и гиперплазии органов и тканей. Так, повторяющиеся или непрерывные формы АГ при гиперфункции сердца сопровождаются гипертрофией миокарда.

2.2. ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРОЯВЛЕНИЯ

Венозная гиперемия (ВГ, венозный застой) — это увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие затруднённого оттока крови по венам. Венозная система во многих органах содержит большое количество коллатеральных путей венозного оттока, поэтому венозный застой возникает лишь при недостаточности этих путей.

Общей причиной ВГ является любое препятствие для оттока крови, возникающее внутри или вне сосуда. Местная ВГ возникает при закупорке вен (тромбоз, эмболия), их нейрогенном спазме, сдавлении вен (опухоль, рубец, беременная матка). К общему венозному застою приводят: уменьшение присасывающего действия грудной клетки (гидроторакс, пневмоторакс, эмфизема лёгких), повышение внутриальвеолярного давления (резкий приступ кашля), ослабление сердечной деятельности (при недостаточности левого желудочка — застой в малом круге кровообращения — сердечная астма; при правожелудочковой — застой в большом круге — лёгочное сердце). Фактором, предрасполагающим к ВГ, является конституционная слабость эластического аппарата вен, пониженный тонус гладкомышечных элементов их стенок (что часто носит семейный характер), а также длительное, ежедневное, в течение многих часов пребывание в вертикальном положении (некоторые профессии). При этом длительное расширение вен в дистальных отделах конечностей приводит к растяжению их стенок, что может сопровождаться гипертрофией их мышечной оболочки, явлениями фибросклероза и варикозного расширения (гравитационная ВГ — гипостаза).

Характерные признаки ВГ:

- цианоз — синюшная окраска кожи, слизистых поверхностей застойного органа; обусловлен накоплением в крови восстановленного гемоглобина, темно-

вишневый цвет которого просвечивает через слой эпидермиса, приобретает голубоватый оттенок;

- понижение местной температуры (в поверхностно расположенных органах), так как вследствие уменьшения интенсивности кровотока в пораженном участке к нему приносится меньше тепла;
- увеличение объема органа или пораженного участка за счет увеличения его кровенаполнения и отёка, обусловленного повышением давления в венах и капиллярах, а также повышение проницаемости сосудистой стенки вследствие действия на него продуктов обмена и ее растяжения;
- точечные кровоизлияния в тканях (haemorrhagia per diapedesin), примесь крови к секретам и экскретам (кровь в моче при застойной почке, кровь в мокроте при застое в лёгких) в результате повышения проницаемости стенки сосудов;
- замедление кровотока, толчкообразные, а затем маятникообразные движения крови (ортоградный кровоток в систолу сменяется ретроградным — в диастолу) и стаз;
- понижение функции органов.

Основным звеном в развитии ВГ является уменьшение количества крови, протекающей через орган. Она характеризуется замедленной циркуляцией крови, снижением линейной и объемной скорости кровотока, что ведет к кислородному голоданию ткани вследствие ограничения притока артериальной крови. Нарушается тканевой обмен и утилизация кислорода, понижается pO_2 в ткани, ее pH, растет pCO_2 , развиваются атрофические и дистрофические изменения и избыточное разрастание соединительной ткани (цирроз печени).

При общем венозном застое могут возникнуть гемодинамические нарушения с тяжёлыми последствиями. Так, при закупорке воротной или нижней полой вены, в которых может скапливаться до 90 % всей крови, резко снижается АД, нарушается питание сердца и мозга, возможен смертельный исход.

Как полагают, защитное действие ВГ заключается в том, что замедление кровотока препятствует распространению медиаторов воспаления и патогенов из очага воспаления и облегчает эмиграцию лейкоцитов. При венозном застое в условиях умеренной циркуляторной гипоксии активируются макрофаги, стимулируется формирование соединительной ткани. Были попытки использовать искусственную ВГ путем ятрогенного пневмоторакса в лёгком для ускорения рубцевания каверн при туберкулезе, а также с лечебной целью при болезнях суставов и переломах.

2.3. ИШЕМИЯ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРОЯВЛЕНИЯ

Ишемия (от греч. ischeim — задерживать, останавливать, haima — кровь), или малокровие — нарушение периферического кровообращения, проявляющееся уменьшением или прекращением притока артериальной крови. Ишемия — важнейший патологический процесс, играющий главную роль в патогенезе таких широко распространенных заболеваний как ИБС, ишемическая энцефало-

патия, ишемическая гепатопатия, ишемическая болезнь кишечника, облитерирующий эндартериит, синдром Рейно.

Причинами ишемии могут быть: психические, химические, физические, биологические, механические и другие факторы.

Характерными признаками ишемии являются:

- побледнение тканей вследствие уменьшения их кровенаполнения;
- исчезновение ранее видимых мелких сосудов и выпрямление их хода (мелкие сосуды при этом суживаются, часть из них, как и часть капилляров, спадаются);
- уменьшение объема ишемизированного участка в связи с уменьшением кровенаполнения;
- понижение местной температуры (при локализации в периферических участках тела вследствие понижения теплопроизводства (ослабление интенсивности окислительных процессов и уменьшения количества протекающей крови);
- нарушение чувствительности (парестезии), онемение, покалывание, «ползание мурашек»;
- боль вследствие раздражения рецепторного аппарата на почве нарушения питания и под влиянием продуктов нарушенного обмена;
- уменьшение скорости кровотока, понижение АД;
- понижение напряжения кислорода в ишемизированном участке;
- уменьшение образования межтканевой жидкости и снижение тургора ткани;
- нарушение функции, дистрофические изменения, гипоксия, гиперкапния, гипоксический некробиоз.

Основным звеном в развитии ишемии является уменьшение массы протекающей крови, уменьшение линейной и объемной скорости кровотока.

В зависимости от причины и механизма развития выделяют следующие виды ишемии:

- обтурационную, возникающую при полном закрытии просвета сосуда (тромб, эмбол) или частичном сужении (атеросклероз, облитерирующий эндартериит);
- компрессионную, обусловленную сдавлением приводящего сосуда (опухоль, рубец, инородное тело);
- ангиоспастическую, возникающую вследствие рефлекторного спазма сосудов под влиянием психических (страх, боль, испуг), физических (холод, травма), биологических (токсины), химических и др. воздействий. Длительный ангиоспазм представляет собой патологическую вазоконстрикцию, связанную с изменением функционального состояния гладких мышц сосудов (нарушение их расслабления). Он может возникать как под влиянием ряда вазоконстрикторных веществ, так и вследствие нарушения процессов реполяризации плазматических мембран гладкомышечных клеток в связи с нарушением внутриклеточного переноса ионов кальция или изменениями в механизме сократительных белков (актина и миозина).

Примером длительного рефлекторного спазма в условиях патологии может быть спазм коронарных сосудов при нарушениях функции желудка, печени, ки-

шечника, лёгких. Он может возникнуть и по условнорефлекторному механизму. Ангиоспазм развивается и при непосредственном раздражении сосудодвигательного центра (опухоли, кровоизлияние в мозг, повышение внутричерепного давления).

Определенную роль в развитии или усилении ангиоспазма могут играть ПГ, ангиотензин II, КА, вазопрессин, а также повреждение эндотелия, когда он перестает выделять фактор релаксации NO, вследствие чего усиливаются спастические реакции.

Рефлекторный спазм сосудов может возникнуть также при обтурационной и компрессионной ишемии, отягощая течение процесса.

Последствия ишемии зависят, в основном, от анатомических и функциональных особенностей кровеносных сосудов.

В зависимости от анатомических особенностей анастомозов различают три основных типа коллатералей (рис. 9):

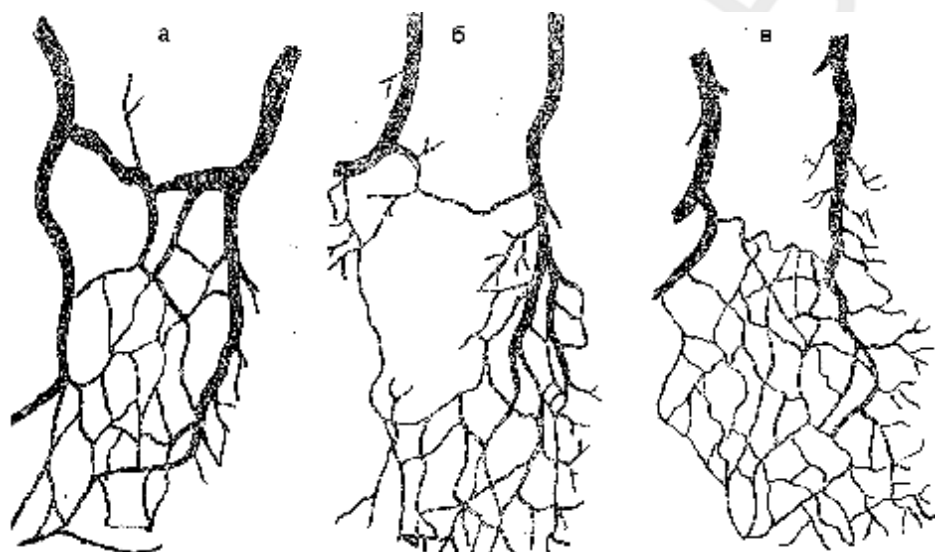


Рис. 9. Схема распределения сосудов в связи с возможностью образования инфарктов:
а — функционально абсолютно достаточные; б — функционально абсолютно недостаточные;
в — функционально относительно недостаточные

Функционально абсолютно достаточные. В этом случае сумма просветов коллатералей равна или больше просвета основного ствола (дистальные отделы конечностей, брыжейка). Выключение основного сосуда при этом обычно не сопровождается нарушением кровообращения на периферии.

Функционально абсолютно недостаточные — слабо развитые анастомозы, в основном капиллярного типа (головной мозг, сердечная мышца, почки, селезенка). В этом случае при закупорке главной артерии возникает тяжёлая ишемия вплоть до некроза ткани (белый или ишемический инфаркт).

Функционально относительно недостаточные — сумма просветов коллатералей меньше просвета основного ствола (большая часть органов и тканей). Нарушения кровообращения в этом случае могут быть различной степени в зависимости от того, к какому типу (первому или второму) ближе эти коллатерали.

Такие коллатерали имеет, в частности, лёгочная артерия, ветви которой кроме анастомозов капиллярного типа анастомозируют между собой посредством уз-

ких длинных ветвей и с бронхиальными артериями. При закупорке ветвей лёгочной артерии вследствие резкого снижения давления в артериях ишемизированной области сюда притекает некоторое количество крови по ветвям бронхиальной артерии, но кровообращение все же прекращается, чему может способствовать затруднение оттока крови, вследствие, например, ослабления деятельности левой половины сердца. Возникает кислородное голодание пораженного участка, нарушается обмен веществ, накапливаются недоокисленные продукты обмена. Под их влиянием резко расширяются капилляры, мелкие артерии и вены, проницаемость сосудистой стенки увеличивается, происходит диapedез эритроцитов. В тканях эритроциты распадаются, гемоглобин окрашивает ткани в красный цвет. Развивается красный (геморрагический) инфаркт. Он часто наблюдается в лёгких при эмболии ветвей лёгочной артерии и ослабленной функции левого желудочка (декомпенсация сердца).

Возможность развития коллатерального кровообращения в значительной степени обуславливается:

- индивидуальными анатомическими особенностями сосудов (величина, диаметр, угол отхождения ветвей и др.);
- физиологическими возможностями организма (состояние сердца, уровень АД, возраст, состояние сосудистой стенки);
- длительностью процесса, приводящего к выключению сосуда, определяющей скорость и степень вступления в действие коллатерального кровообращения (наиболее опасна внезапная обтурация сосудов).

Исходя из этого, клиницисты рекомендовали, например, подготавливать больного к операции перевязки общей сонной артерии постепенным выключением с помощью обведенного вокруг нее соединительнотканного тяжа. В результате медленно образующаяся рубцовая ткань суживает сосуд и приводит к включению все новых коллатералей, подводящих кровь к мозгу, а также путем ежедневного десятиминутного прижатия сосуда в течение недели с целью «тренировки» и образования коллатералей.

Таким образом, последствия ишемии определяются скоростью ее развития, продолжительностью, локализацией (наиболее тяжёлые последствия наблюдаются при ишемии мозга и сердца), функциональным состоянием органа или ткани (в условиях повышенной активности более опасно прекращение кровотока, чем состояние покоя), возможностями коллатерального кровообращения. Механизм включения коллатералей при дефиците кровоснабжения тканей заключается в активной дилатации артерий, возникающей в результате прямого действия на их стенки продуктов нарушенного обмена, накапливающихся в поврежденной ткани, а также вследствие воздействия этих продуктов на чувствительные нервные окончания, в результате чего наступает рефлекторное расширение артерий. При длительном функционировании коллатералей их стенки постепенно перестраиваются. Они превращаются в сосуды крупного калибра, которые могут полностью заменить выключенный ранее сосуд и нормализовать кровоснабжение тканей.

2.4. СТАЗ: ВИДЫ, ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРОЯВЛЕНИЯ

Стаз (от греч. *stasis* — стояние) — остановка тока крови в капиллярах, мелких артериях и венах. Различают стазы:

- венозный, который является результатом сдавления, закупорки вен, последствием венозной гиперемии;
- ишемический, возникающий вследствие прекращения кровотока по артериям (спазм артерий, их сдавление, закупорка). Устранение причины этих стазов ведет к восстановлению нормального кровотока;
- истинный (капиллярный) стаз, который вызывается патологическими изменениями в капиллярах или нарушениями реологических свойств крови.

Причиной истинного стаза являются физические (тепло, холод), химические (яды, скипидар и др.), биологические (токсины микроорганизмов) факторы. Механизм его развития связан с внутрикапиллярной агрегацией эритроцитов, возникающей под действием повреждающих факторов, вызывающей повышение периферического сопротивления и замедление кровотока. Образующиеся в тканях метаболиты, недоокисленные продукты обмена, а также БАВ (серотонин, брадикинин, гистамин) способствуют повышению проницаемости сосудистой стенки, расширению сосудов, выходу в ткани плазменных альбуминов, сгущению крови, замедлению кровотока и его остановке. Истинный стаз может быть обратимым, но существующий длительное время ведет к некробиозу и некрозу тканей.

2.5. ТРОМБОЗ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ, ВИДЫ ТРОМБОВ

Тромбоз — это процесс прижизненного образования на внутренней оболочке сосудов конгломератов, состоящих из элементов крови. Эти конгломераты называются тромбами.

По строению различают тромбы: белые, состоящие из белков плазмы крови, лейкоцитов и тромбоцитов; красные, в состав которых входят эритроциты, скрепленные нитями фибрина и смешанные, состоящие из чередующихся белой и красной части тромба. По отношению к просвету сосуда тромбы бывают пристеночные (закрывают лишь часть просвета) и закупоривающие. Основными факторами, способствующими тромбообразованию (триада Вирхова), являются следующие:

- повреждение сосудистой стенки. Это может возникнуть под действием физических (механическая травма, электроток), химических (NaCl , AgNO_3 , и др.), биологических (эндотоксины микробов) факторов, нарушений метаболизма, а также при изъязвлении, воспалительных, аллергических, атеросклеротических и других процессах;
- нарушение состава крови: активности свертывающей (повышение концентрации тромбина, тромбопластина) и противосвертывающей (уменьшение содержания антикоагулянтов) систем;
- замедление кровотока, его завихрения (тромбы чаще образуются в венах, нежели в артериях, чаще в венах нижних конечностей, чем в верхних).

В процессе тромбообразования выделяют две фазы: клеточную (адгезия, агрегация и агглютинация тромбоцитов) и плазматическую — фазу свертывания (коагуляция).

Сущность первой фазы заключается в понижении электрического заряда тромбоцитов и других клеток крови, изменении электрического потенциала сосудистой стенки. Это происходит вследствие уменьшения содержания АТФ и увеличения АДФ в поврежденных участках сосудов и тромбоцитах, повышения адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов и торможения антиагрегационных свойств сосудистой ткани при повреждении эндотелия (обнажается субэндотелиальный слой, где находятся адгезивные белки). Тромбоциты оседают на поврежденной поверхности сосудистой стенки, прикрепляются к ней (адгезия), прилипают друг к другу, образуя скопления (агрегация), и разрушаются, происходит их агглютинация. Образуется небольшое возвышение на стенке сосуда, на которые оседают и лейкоциты, также подвергающиеся агглютинации, формируется начальная (белая) часть тромба. При распаде тромбоцитов освобождаются ферменты — активаторы процесса коагуляции; начинается плазматическая фаза (коагуляция), в плазму поступают тромбоцитарные факторы свертывания крови, образуется активный фермент тромбопластин, который способствует превращению неактивного протромбина в тромбин, катализирующий образование фибрина из фибриногена плазмы крови, происходит свертывание крови. Фибрин представляет собой основную массу тромба. В его сети задерживаются агрегированные тромбоциты, лейкоциты и эритроциты, образуется красная часть тромба. В заключение под влиянием тромбастенина (ретрактозима), выделяющегося из интактных тромбоцитов, наступает ретракция и уплотнение тромба.

Обе фазы тромбообразования всегда присутствуют; они могут быть выражены в различной степени, в зависимости от их соотношения образуются разные тромбы. Если преобладает фаза агглютинации, то образуется белый (агглютинативный) тромб. Это возможно при быстром кровотоке, в артериях, когда тромбопластин быстро уносится с момента его образования и потому концентрация его недостаточна, чтобы обеспечить выраженное свертывание крови и образование красной части тромба; в этом случае тромб образуется медленно. В сосудах с медленным током крови (венах) процесс тромбообразования идет быстро, преобладает фаза коагуляции, формируется красный тромб. При чередовании фаз тромбообразования образуется смешанный (слоистый) тромб. В нем различают головную (белую) часть, тело (слоистую часть), хвостовую (красную) часть.

Возможными исходами тромбоза могут быть: асептическое расплавление тромба, его реканализация, организация (рассасывание с замещением соединительной тканью), петрификация («венный камень»), гнойное расплавление, особенно опасное в плане развития септикопиемии, отрыв тромба с развитием эмболии.

Значение тромбоза для организма может быть двоякое. С общепатологических позиций, учитывая его значение как кровоостанавливающего механизма при кровотечениях, этот процесс следует расценивать как приспособительный. Однако, при различных заболеваниях (атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, облитерирующий эндартериит, варикозная болезнь, СД и др.) образование тромба может вызвать тяжёлое осложнение вплоть до смертельного исхода.

2.6. ЭМБОЛИЯ: ВИДЫ, ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Эмболия (от греч. embollein — бросить внутрь) — закупорка кровеносных или лимфатических сосудов частицами (эмболами) в норме в них не встречающимися и переносимыми током крови или лимфы.

В зависимости от характера эмболов различают эмболии экзогенного и эндогенного происхождения.

К *экзогенным эмболиям* относятся следующие:

- *воздушная эмболия*, возникающая чаще всего при ранениях крупных вен (верхняя полая, яремная, подключичная), которые не спадаются, т. к. плотно спаяны с фасциями и давление в них отрицательное или близкое к нулю. В поврежденные вены засасывается воздух, чаще на высоте вдоха с последующей эмболией сосудов малого круга. При ранении лёгких, деструктивных процессах в них, наложении пневмоторакса развивается эмболия сосудов большого круга кровообращения;

- *газовая эмболия*, развивающаяся при быстром переходе человека из зоны высокого к нормальному барометрическому давлению (барокамеры, кессонные и водолазные работы) или из зоны нормального к пониженному барометрическому давлению (разгерметизация летательных аппаратов). В таких случаях газы (в основном, азот), находившиеся в крови в растворенном состоянии, выделяются в виде пузырьков и закупоривают сосуды. Особенно опасна эмболия сосудов головного и спинного мозга. Газовая эмболия может также развиваться при анаэробной инфекции (газовая гангрена);

- *бактериальная эмболия*, эмболия паразитами встречается при вскрытии инфекционных очагов в сосуды или при развитии микроорганизмов в кровеносной системе. При этом возникает опасность развития метастатических гнояников при сепсисе;

- эмболия инородными телами.

Из *эндогенных эмболий* чаще всего встречаются:

- *тромбоэмболия* — эмболия частицами оторвавшегося тромба. Возникает в начальной стадии тромбообразования, когда тромб еще слабо прикреплен к сосудистой стенке или при его асептическом или септическом расплавлении («больной тромб»), а также при нарушении ретракции тромба и свертывания крови. «Больные» тромбы чаще всего образуются в венах нижних конечностей, таза, печени, вызывая эмболию малого круга кровообращения. Тромбоэмболия большого круга кровообращения наблюдается при отрыве тромботических масс с клапанов левой половины сердца (эндокардит) или при тромбозе артерий (атеросклероз);

- *жировая эмболия* встречается при переломах и травмах трубчатых костей, что сопровождается размождением жировой ткани костного мозга и нарушением целостности вен как самой кости, так и костного мозга, а также при повреждении подкожной тазовой жировой клетчатки, жировых скоплений, жирной печени. Жировая эмболия возникает в сосудах малого круга кровообращения. Жировые капли могут проникать через лёгочные капилляры или артериовенозные анастомозы малого круга в левую половину сердца и артерии большого круга кровообращения;

- *тканевая и клеточная эмболия* развивается при травмах, когда в вены проникают обрывки тканей или группы клеток внутренних органов, а также клетки злокачественных опухолей, вызывая образование метастазов;

- *эмболия околоплодными водами* может возникнуть во время родов при повреждении сосудов матки на участке отделившейся плаценты; развивается эмболия малого круга кровообращения, сопровождающаяся длительно непрекращающимся кровотечением из матки.

По локализации различают эмболии малого круга, большого круга кровообращения и системы воротной вены.

Эмболия малого круга кровообращения развивается при образовании эмболов в венах большого круга и правой половине сердца. Тяжёлые нарушения возникают лишь при закупорке основного ствола лёгочной артерии (остановка дыхания, смерть) или большого количества ветвей лёгочной артерии или капилляров. Множественная закупорка капилляров лёгких сопровождается тяжёлыми расстройствами кровообращения и дыхания. Происходит раздражение рецепторов лёгочной артерии — мощной рефлексогенной зоны и рефлекторное острое снижение АД в большом круге кровообращения (разгрузочный рефлекс Швигка–Парина). Одновременно повышается давление в малом круге кровообращения, что расценивается как результат рефлекторного спазма лёгочных сосудов; повышается центральное венозное давление, развивается синдром острого лёгочного сердца. Резкое расширение правого желудочка приводит к развитию относительной недостаточности трехстворчатого клапана, происходит ретроградный заброс крови в правое предсердие и крупные вены, в агональном периоде появляется систолическая венозная пульсация вен, синхронная с систолой желудочка, а затем и пульсация печени. Раздражение рефлексогенных зон большого и малого круга кровью с пониженным содержанием кислорода приводит к одышке, которая носит вначале приспособительный характер.

Эмболия большого круга развивается при патологических процессах в левой половине сердца и в начальной части аорты (тромбоэндокардит, инфаркт миокарда). При этом возможна закупорка различных артерий, что определяется калибром сосудов, отходящих от главного ствола, углом отхождения боковой ветви от главного сосуда, функциональным состоянием сосудистой системы. Эмболы чаще проникают из главного ствола в ветви большого калибра и в сосуды, отходящие под острым углом (чаще бывают эмболии сосудов левого полушария головного мозга, чем правого; сосудов верхних конечностей, чем нижних); существенное значение имеет активная (артериальная) гиперемия, благодаря которой усиливается приток крови. Чаще всего возникают эмболии венечных артерий, средней мозговой, внутренней сонной, почечной, селезеночной, брыжеечной артерий. Тяжесть клинической картины усугубляется сопутствующим рефлекторным спазмом сосудов, развивающемся как в близлежащих сосудах, так и на отдалении.

Эмболия системы воротной вены встречается реже, но характеризуется тяжёлыми гемодинамическими расстройствами — синдромом портальной гипертензии. Увеличивается кровенаполнение органов брюшной полости (желудка, кишок, селезенки), повышается давление в системе воротной вены, развивается

триада — асцит, увеличение селезенки, расширение поверхностных сосудов передней брюшной стенки («голова Медузы»). Поскольку система воротной вены весьма вместительна, наблюдается ряд общих явлений, вызванных нарушением кровообращения — снижение АД, уменьшение притока крови к сердцу, минутного и ударного объема крови, одышка, затемнение или потеря сознания, паралич дыхания и другие явления, вызванные уменьшением массы циркулирующей крови, являющиеся часто непосредственной причиной смерти.

Как правило, эмболы движутся по току крови. Исключением являются:

- парадоксальная эмболия, когда эмболы движутся через дефекты в межпредсердной или межжелудочковой перегородках сердца из вен большого круга кровообращения и правой половины сердца в левую, минуя малый круг;
- ретроградная эмболия, когда эмбол движется против тока крови в силу своей тяжести. Она встречается также при образовании тромбов в верхней полой вене; оторвавшийся отсюда тромб может, постепенно спускаясь по стенке вены против тока крови, вызвать закупорку печёночных и почечных вен или вен нижних конечностей. Ретроградное перемещение эмбола в нижней полой вене возможно вследствие резкого уменьшения присасывающего действия грудной клетки, при усиленном выдохе во время сильного кашля. При кашлевых толчках может возникнуть временная остановка тока крови или обратное толчкообразное передвижение крови в нижней полой вене.

Эмболия осложняет течение многих заболеваний; проявлением самостоятельного заболевания считается лишь кессонная болезнь.

Проявления и исходы эмболии так же, как и тромбозов, могут быть самыми разнообразными и определяются следующими факторами:

- локализацией, размерами, видом, количеством эмболов и тромбов;
- состоянием коллатерального кровообращения;
- функциональной значимостью закупоривающихся сосудов;
- реактивностью и резистентностью тканей организма, вовлеченных в патологический процесс;
- активностью свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови, их соотношением.

2.7. РАССТРОЙСТВА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ: ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ, ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Микроциркуляторное сосудистое русло является местом, где в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевой гомеостаз. Это русло состоит из микроциркуляторного кровеносного и лимфоносного компонентов.

Микроциркуляторное кровеносное русло включает артериолы, метаартериолы, капиллярные сосуды, венулы, артериоловенулярные анастомозы — сосуды, диаметр которых не более 100 мкм. Они осуществляют доставку питательных веществ и кислорода к тканям и клеткам и удаление из них продуктов метаболизма.

Микроциркуляторное лимфоносное русло представлено начальным отделом лимфатической системы, где образуется лимфа, поступающая в лимфатические капилляры.

Нарушения микроциркуляции включаются как важное патогенетическое звено в ряд типовых патологических процессов и во многие частные формы различных заболеваний. Расстройства микроциркуляции, имеющие общепатологическое значение, делят:

- на внутрисосудистые;
- сосудистые (нарушения проницаемости микроциркуляторных сосудов);
- внесосудистые (недостаточность лимфообращения).

Внутрисосудистые расстройства микроциркуляции проявляются изменением реологических свойств крови, суспензионной стабильности кровяных клеток, приводящих к образованию внутрисосудистых агрегатов, затрудняющих кровоток. Изменение суспензионной стабильности клеток крови обусловлено снижением их отрицательного заряда в связи, в частности, с накоплением в крови положительно заряженных макромолекул глобулинов, фибриногена, их адсорбцией на поверхности эритроцитов. В результате происходит агрегация эритроцитов и других клеток крови, замедляется кровоток.

Выделяют следующие нарушения микроциркуляции:

- парциальная обтурация микрососудов, возникающая вследствие оседания эритроцитарных агрегатов на их внутренней оболочке;
- полная обтурация микрососудов крупными агрегатами эритроцитов с возможной последующей эмболией их фрагментами сосудов малого и большого круга кровообращения;
- резкое замедление кровотока, сепарация (отделение) плазмы от эритроцитов, маятникообразное движение плазмы со взвешенными в ней агрегатами, стаз.

В результате развивается сладж (от англ. *sludge* — грязь, ил). В зависимости от структурных особенностей агрегатов различают несколько видов сладжа:

- классический — характеризуется сравнительно крупными агрегатами с плотной упаковкой эритроцитов и неровными очертаниями контуров; он развивается, когда имеется препятствие для кровотока, а также при ряде патологических процессов;
- декстрановый — возникает при введении в кровь декстрана; агрегаты имеют различную величину, плотную упаковку, округлые очертания, свободные пространства в виде полостей;
- аморфный — развивается при введении в кровь этилового спирта, АДФ, АТФ, тромбина, серотонина, НА; характеризуется наличием большого количества мелких агрегатов, похожих на гранулы, кровь приобретает вид крупнодисперсной жидкости.

При наличии только агрегации клеток крови сладж может быть обратимым, если произошла агглютинация, сладж необратим. В таком случае резко нарушается микроциркуляция, метаболизм и функции органов и тканей, их трофическое обеспечение, т. е. возникает капилляротрофическая недостаточность.

Агрегация эритроцитов является всегда вторичным процессом. Это системная реакция организма на повреждающие факторы — травму (механическую,

термическую, химическую, вибрационную), изменения гравитационных факторов (переход в состояние невесомости), реакцию антиген – антитело, микробные факторы и хронические инфекции. Она может иметь приспособительное значение, например, при травмах, сопровождающихся кровотечением, так как способствует свертыванию крови и уменьшению кровотечения. Патологическое влияние на организм агрегации проявляется, когда агрегаты являются непластичными, а их величина больше просвета капилляра, и они, образуя микроэмболы, закупоривают капилляр. Пластичные агрегаты при переходе из артерий в капилляры принимают их форму, вытягиваясь, проскальзывают через капилляр, могут даже распадаться на более мелкие агрегаты и даже дезагрегироваться.

Общепатологическое значение сладж-феномена заключается в том, что, возникшая первоначально как местная реакция ткани на повреждение, в дальнейшем может приобрести характер генерализованного ответа организма.

Нарушение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла проявляется, главным образом, увеличением интенсивности перехода веществ через сосудистую стенку. Это связано с изменением структуры стенки микрососудов: увеличиваются промежутки между эндотелиоцитами вследствие их сокращения, «разрыхляется» базальная мембрана. В результате усиливается везикулярный транспорт и происходит переход крупномолекулярных веществ (белков) через сосудистую стенку в ткани, повышается онкотическое давление межклеточной жидкости, что способствует выходу плазмы крови в интерстиций и развитию отёка. Подобные явления наблюдаются при травмах, воспалении, аллергических реакциях и др. Способствующими факторами являются ацидоз, действие продуктов метаболизма, БАВ (гистамин, брадикинин, серотонин), ферментов нейтрофильных лейкоцитов. При воздействии сильных повреждающих факторов (ионизирующее излучение, термическая травма), тяжёлых инфекций (корь, скарлатина, грипп) вследствие грубых структурных повреждений сосудистой стенки наблюдаются диapedез эритроцитов и кровоизлияния.

Внесосудистые нарушения микроциркуляции проявляются реакцией на повреждение тканевых базофилов окружающей ткани, нарушением образования и транспорта лимфы.

Реакции базофилов обнаруживаются при воспалении, аллергии и других повреждающих воздействиях и проявляются в их дегрануляции, выбрасывании в окружающую среду БАВ и ферментов, которые повышают противосвертывающую активность крови (гепарин), обладают вазоконстрикторными (серотонин) и вазодилататорными (гистамин) эффектами, вызывают изменения скорости кровотока и сосудистой проницаемости (гистамин, серотонин).

Изменения лимфообращения проявляются нарушением образования и транспорта лимфы, приводящими к недостаточности лимфообращения. Недостаточность лимфообращения (лимфатической системы) — это состояние, при котором лимфатические сосуды не выполняют свою основную функцию — дренажа интерстиция.

Различают следующие виды недостаточности лимфообращения:

- механическая, возникающая при затруднении движения лимфы в связи с функциональными изменениями (спазм лимфатических сосудов, недостаточность их клапанов, прекращение мышечных сокращений, повышение венозного

давления) или с органическими причинами: опухоль, рубец, тромбоз, экстирпация лимфатических узлов, закупорка лимфатических сосудов при тропическом паразитарном заболевании (филяриозе), при котором личинки нематод (микрофилярии) вызывают закупорку или окклюзию лимфососудов, их расширение (лимфангиэктазии), воспаление с последующим фиброзом. При этом возникает резко выраженный отёк нижних конечностей (слоновость);

- динамическая, развивающаяся, когда объем межтканевой жидкости превышает дренажные возможности лимфатической системы;
- резорбционная, обусловленная структурными изменениями междуточной ткани, накоплением и осаждением патологических видов белков в интерстиции.

Во всех случаях основные проявления недостаточности лимфообращения — отёк, накопление белков и продуктов их распада в междуточной ткани (в острой стадии) и развитие склероза, фиброза (в хронической стадии).

2.8. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

В целях нормализации расстройств как регионарного кровотока, так и микроциркуляции используют этиотропный, патогенетический, саногенетический и симптоматический принципы лечения.

Этиотропный имеет целью устранение или уменьшение степени патогенного действия причинных факторов и неблагоприятных условий, вызывающих расстройства центрального, регионарного и микроциркуляторного крово- и лимфообращения.

Патогенетический направлен на разрыв основных звеньев патогенеза, устранение или ослабление ведущих и второстепенных звеньев патогенеза.

Саногенетический направлен на усиление и ускорение компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов.

Симптоматический имеет целью устранение или ослабление тягостных субъективных ощущений.

Для этого используются пути, методы и средства, преследующие следующие цели:

- улучшают реологические свойства крови (восстановление нарушений суспензионной стабильности форменных элементов крови), способствуют предотвращению или ослаблению не только образования сгустка, но и повышения вязкости крови, а также улучшению её текучести;
- уменьшают агрегационную активность тромбоцитов;
- понижают активность свёртывающей системы крови;
- обеспечивают растворение (фибринолиз) образовавшихся микротромбов и удаление микроэмболов;
- уменьшают повышенную проницаемость мембран сосудов;
- улучшают лимфообразование и лимфоотток;
- повышают адаптивные возможности клеточно-тканевых структур, имеющих расстройства микроциркуляции.

3. ВОСПАЛЕНИЕ

3.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Воспаление (от греч. phlogosis, лат. inflammatio) является одним из сложнейших процессов, часто встречающихся в патологии человека и нередко являющихся причиной многих нарушений жизнедеятельности организма человека и животных.

Воспаление является важной проблемой и предметом изучения всех отраслей медицины и относится к тем феноменам, дискуссии о сущности которых на протяжении веков ведут медики, биологи и философы. Проблема воспаления стара, как старая и сама медицина. Однако до сих пор нет единого представления о том, где же место воспаления в биологии, медицине и патологии. Поэтому пока не существует исчерпывающего определения этого процесса.

В настоящее время большинство специалистов считают, что воспаление — это сформировавшаяся в процессе эволюции защитно-приспособительная реакция организма на повреждение, заключающаяся в определенных изменениях терминального сосудистого ложа, крови, соединительной ткани, направленных на уничтожение агента, вызывающего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани, которая, став избыточной относительно стимулов ее вызвавших, трансформируется в типовой патологический процесс. Биологический смысл воспаления как эволюционно сложившегося процесса заключается в ликвидации или ограничении очага повреждения и вызвавших его патогенных агентов. Воспаление в конечном итоге направлено на локализацию, уничтожение и удаление факторов его вызвавших, очищение внутренней среды организма от чужеродного фактора или поврежденного, измененного «своего» с последующим отторжением этого повреждающего фактора и ликвидацией последствий повреждения.

Являясь эволюционно выработанным защитным процессом, воспаление в то же самое время оказывает и повреждающее влияние на организм. Локально это проявляется повреждением нормальных клеточных элементов при уничтожении и элиминации всего чужеродного. В этот, преимущественно местный процесс, в той или иной мере вовлекается весь организм и прежде всего такие системы, как иммунная, эндокринная и нервная.

Таким образом, воспаление в истории животного мира сформировалось как двуединый процесс, в котором имеются и всегда действуют элементы защитные и вредные. С одной стороны — это повреждение с угрозой для органа и даже для всего организма, а с другой — это процесс благоприятный, помогающий организму в борьбе за выживание. В общей патологии воспаление принято рассматривать как «ключевой» общепатологический процесс, так как он обладает всеми особенностями, присущими типовым патологическим процессам.

Воспаление — типовой патологический процесс, сформировавшийся в эволюции как защитно-приспособительная реакция организма на воздействие патогенных (флогогенных) факторов, направленная на локализацию, уничтожение и удаление флогогенного агента, а также на устранение последствий его действия и характеризующийся альтерацией, экссудацией и пролиферацией.

3.2. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

Воспаление возникает как реакция организма на патогенный раздражитель и на вызываемое им повреждение. Патогенные, называемые в данном случае флогогенными, раздражители, т. е. причины воспаления, могут быть разнообразными: биологические, физические, химические как экзогенного, так и эндогенного происхождения.

К экзогенным факторам относят: биологические факторы (микроорганизмы — бактерии, вирусы, риккетсии, простейшие; животные организмы — черви, паразиты; чужеродные белки, эндотоксины, яды насекомых, змей); химические (кислоты, щелочи, соли тяжёлых металлов); физические факторы: механические (травма, инородное тело, давление, разрыв), термические (холод, тепло), электрические (природное электричество, промышленный и бытовой ток) и лучевые воздействия (рентгеновские лучи, α -, β - и γ -излучение, ультрафиолетовые лучи).

К эндогенным факторам, факторам, возникающим в самом организме в результате другого заболевания, относятся продукты тканевого распада, тромбы, инфаркты, кровоизлияния, желчные или мочевые камни, отложения солей, комплексы антиген-антитело. Причиной воспаления может стать сапрофитная микрофлора.

При огромном разнообразии причин воспаление в основных своих чертах протекает однотипно, чем бы оно ни было вызвано и где бы оно ни локализовалось. Разнообразие воздействия как бы гаснет в однотипности ответа. Именно поэтому воспаление относится к типовым патологическим процессам.

Развитие воспаления, его выраженность, характер, течение и исход определяются не только этиологическим фактором (силой флогогенного раздражителя, его особенностями), но и реактивностью организма, условиями, конкретными обстоятельствами его возникновения и развития.

3.3. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Воспаление — это преимущественно местное проявление общей реакции организма на действие патогенного, чрезвычайного раздражителя. Для обозначения воспаления в какой либо ткани или органе используют их латинское или греческое название и добавляют окончание *-itis* (*itis*). Например: воспаление кожи — дерматит, печени — гепатит, миокарда — миокардит.

Местные признаки воспаления. Основные признаки воспаления известны давно. Еще римский ученый энциклопедист А. Цельс в своем трактате «О медицине» выделил следующие основные местные симптомы воспаления: покраснение (*rubor*), припухлость (*tumor*), жар (*color*) и боль (*dolor*). Римский врач и естествоиспытатель К. Гален добавил пятый — нарушение функции (*functio laesa*). Хотя эти симптомы, характерные для острого воспаления внешних покровов, известны уже более 2000 лет, они не утратили своего значения и сегодня (рис. 10). Со временем менялось только их объяснение. Эти пять признаков прошли испы-

тание временем и получили современную патофизиологическую и патоморфологическую характеристику.

Покраснение — яркий клинический признак воспаления, связанный с расширением артериол, развитием артериальной гиперемии и «артериализацией» венозной крови в очаге воспаления.

Припухлость при воспалении обусловлена увеличением кровенаполнения ткани, образованием инфильтрата вследствие развития экссудации и отёка, набухания тканевых элементов.

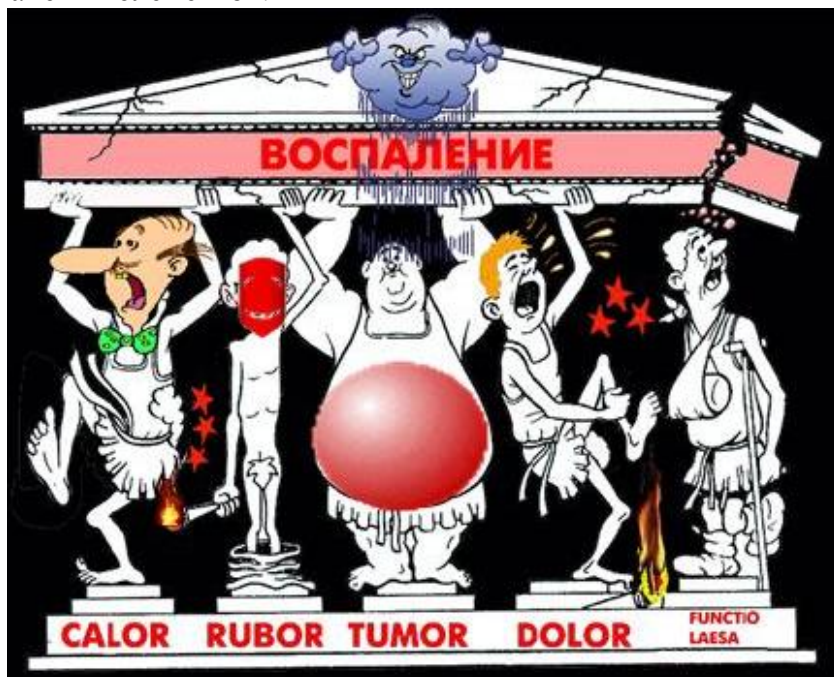


Рис. 10. Местные признаки воспаления (пентада Цельса–Галена)

Жар, повышение температуры воспаленного участка развивается вследствие усиленного притока теплой артериальной крови, а также в результате активации метаболизма, повышения теплопродукции и теплоотдачи в очаге воспаления.

Боль возникает в результате раздражения окончаний чувствительных нервов различными БАВ (гистамин, серотонин, брадикинин, некоторые ПГ и др.), сдвига рН внутренней среды в кислую сторону, механического сдавления рецепторов, нервных волокон воспалительным отёком.

Нарушение функции на почве воспаления возникает, как правило, всегда. Иногда это может ограничиваться расстройством функций пораженной ткани, но чаще страдает весь организм, особенно когда воспаление возникает в жизненно важных органах. Нарушение функции воспаленного органа связано со структурными повреждениями, развитием боли, расстройством его нейроэндокринной регуляции.

При хроническом воспалении и воспалении внутренних органов некоторые из указанных признаков могут отсутствовать.

Общие признаки воспаления. Воспаление — это процесс, который проявляется не только ярко выраженными местными признаками, но и весьма характер-

ными и нередко существенными изменениями во всем организме. Из факторов, обуславливающих взаимосвязь местных и общих изменений при воспалении, наряду с образующимися и циркулирующими в крови аутокоидами (кинины, цитокины, компоненты системы комплемента, ПГ, ИФ и др.), большое значение имеют так называемые реактанты ООФ. Эти вещества неспецифичны для воспаления, они появляются после разнообразных повреждений тканей, в том числе после повреждения при воспалении. Наибольшее значение из них имеют С-реактивный белок, α_2 -макроглобулин, α_1 -гликопротеид, гаптоглобин, трансферрин, апоферритин. Большинство реактантов «острой фазы» синтезируются макрофагами, гепатоцитами и другими клетками (см. раздел 1.7.1 «Ответ острой фазы»).

О развитии воспаления могут свидетельствовать следующие изменения на уровне целостного организма, так называемые признаки общего характера.

Изменение количества лейкоцитов в периферической крови. Подавляющее большинство воспалительных процессов сопровождается лейкоцитозом, значительно реже, при воспалении вирусного происхождения — лейкопенией. По своей природе лейкоцитоз является, в основном, перераспределительным, т. е. обусловлен перераспределением лейкоцитов в организме, выходом их в кровяное русло. Определенный вклад в увеличение количества лейкоцитов в периферической крови вносит и активация лейкопоэза. К числу основных причин развития лейкоцитоза относятся стимуляция симпатoadреналовой системы, воздействие некоторых бактериальных токсинов, продуктов тканевого распада, а также ряда медиаторов воспаления (ИЛ-1 β и др.).

Лихорадка, которая развивается под влиянием поступающих из очага воспаления пирогенных факторов: первичных пирогенов экзо- и эндогенного происхождения (эндотоксины — липополисахаридной природы структурные элементы клеточных мембран различных бактерий, различные антигены микробного и немикробного происхождения, аллоантигены, различные экзотоксины и др.) и вторичных пирогенов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α).

Изменение количества и качественного состава белков плазмы крови (диспротеинемия). При остром воспалительном процессе в крови накапливаются синтезируемые гепатоцитами, макрофагами и другими клетками так называемые «белки острой фазы». Для хронического течения воспаления характерно увеличение в крови содержания α - и особенно γ -глобулинов, дисбаланс альбуминов и глобулинов.

Увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), что особенно имеет место при хронических воспалительных процессах, обусловлено повышением вязкости крови, снижением отрицательного заряда и агломерацией эритроцитов, изменениями физико-химических констант, состава белков (диспротеинемии) крови, подъемом температуры.

Изменения содержания гормонов в крови заключаются, как правило, в увеличении концентрации КА и кортикостероидов.

Инттоксикация.

3.4. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

Патогенетическую основу воспаления составляют три компонента (стадии): альтерация, экссудация и пролиферация. Они тесно взаимосвязаны между собой, взаимно дополняют и переходят друг в друга, между ними нет четких границ.

В зависимости от процесса, преобладающего на определенном этапе воспаления, выделяют следующие стадии.

I. Стадия альтерации (повреждения): а) первичная альтерация; б) вторичная альтерация.

II. Стадия экссудации и эмиграции.

III. Стадия пролиферации и репарации: а) пролиферация; б) завершение воспаления.

Первичная и вторичная альтерация. Медиаторы воспаления. Воспаление всегда начинается с повреждения ткани, комплекса обменных, физико-химических и структурно-функциональных изменений, т. е. с альтерации (от лат. alteratio — изменение) ткани, которая играет роль пускового фактора воспалительного процесса.

Первичная альтерация — это совокупность изменений обмена веществ, физико-химических свойств, структуры и функции клеток и тканей, возникающих под влиянием прямого воздействия этиологического фактора воспаления. Первичная альтерация как результат взаимодействия этиологического фактора с организмом сохраняется и служит причиной воспаления и после прекращения этого взаимодействия. Реакция организма на первичное повреждение как бы пролонгирует действие причины воспаления. Сам причинный фактор уже может не контактировать с организмом.

Вторичная альтерация является реакцией организма на уже вызванное раздражителем повреждение. Если первичная альтерация является результатом непосредственного действия воспалительного агента, то вторичная не зависит от него и может продолжаться и тогда, когда этот агент уже не оказывает влияния (например, при лучевом воздействии). Этиологический фактор явился инициатором, пусковым механизмом процесса, а далее воспаление будет протекать по законам, свойственным ткани, органу, организму в целом.

Известно, что разнообразные по происхождению повреждающие факторы вызывают во многом стереотипный в своих проявлениях процесс, включающий местные изменения в виде альтерации тканей и составляющих их клеток, высвобождения ФАВ (так называемых медиаторов воспаления), что влечет за собой реакцию сосудов микроциркуляторного русла, повышение проницаемости стенок капилляров и венул, изменение реологических свойств крови и ведет к экссудации и пролиферации. Такая неспецифичность изменения тканей при воздействии различных повреждающих факторов связана с реализацией их влияния через общий механизм, который и формирует основные проявления воспаления.

Установлено, что динамика воспалительного процесса, закономерный характер его развития в большей мере обусловлен комплексом ФАВ, образующихся в очаге повреждения и опосредующих действие флогогенных факторов, получивших название медиаторов воспаления.

К настоящему времени обнаружено большое количество таких медиаторов, являющихся посредниками в реализации действия агентов, вызывающих воспа-

ление. Высвобождаясь под воздействием повреждающего агента, медиаторы изменяют самые разнообразные процессы, происходящие в тканях, — тонус сосудов, проницаемость их стенок, кровенаполнение, эмиграцию лейкоцитов и других форменных элементов крови, их адгезию и фагоцитарную активность, вызывают боль и т. д.

Существуют различные подходы к систематизации медиаторов воспаления. Их классифицируют по химической структуре, например, биогенные амины (гистамин, серотонин), полипептиды (брадикинин, каллидин, метионил-лизил-брадикинин) и белки (компоненты системы комплемента, лизосомальные ферменты, катионные белки гранулоцитарного происхождения, монокины, лимфокины), производные полиненасыщенных жирных кислот (ПГ, тромбоксаны, ЛТ).

По происхождению медиаторы разделяют на клеточные (гистамин, серотонин, гранулоцитарные факторы, монокины, лимфокины) и гуморальные, или плазменные (C_{3a} и C_{5a} фракции комплемента, анафилотоксин, факторы кининовой и свертывающей системы крови) (табл. 1).

Таблица 1

Основные клеточные и гуморальные «медиаторы» воспаления

Название	Основные эффекты	Основные источники их происхождения
Гистамин	Спазм гладкой мускулатуры (увеличивает образование простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, тромбоксана); вазодилатация (расширение прекапиллярных артериол); повышение проницаемости стенки сосудов, подавление хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов и выработки лимфокинов	Лаброциты, базофильные лейкоциты
Серотонин	Сужение посткапиллярных венул, повышение проницаемости стенки сосудов, боль, зуд	Тромбоциты, лаброциты
Кинины (брадикинин, метиониллизил-брадикинин)	Вазодилатация, повышение проницаемости сосудов, боль, спазм гладкой мускулатуры	α_2 -Глобулин плазмы крови
Компоненты системы комплемента (C_{3a} , C_{5a})	Дегрануляция тучных клеток (выделение гистамина); повышение проницаемости сосудистой стенки; спазм гладкой мускулатуры; стимуляция хемотаксиса лейкоцитов	Белки плазмы
Интерлейкины и монокины: ИЛ-1 β , ФНО- α и др.	Стимуляция синтеза простагландинов, фагоцитоза, пролиферации и активации фибробластов, пирогенез	Макрофаги, моноциты, нейтрофильные гранулоциты
Лимфокины: ИЛ-2, фактор активации макрофагов	Активация естественных киллеров, стимуляция гранулоцитов	Лимфоциты
Простагландины (ПГЕ, ПГ $F_{2\alpha}$)	Вазодилатация, повышение проницаемости сосудистой стенки, пирогенез	Полиненасыщенные жирные кислоты ФЛ мембран и плазмы крови
Лейкотриены (ЛТВ $_4$ и др.)	Спазм гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудистой стенки, активация лейкоцитов	Гранулоциты, моноциты, тромбоциты, лаброциты
Тромбоксаны	Вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов, активация гранулоцитов	Макрофаги, моноциты, гранулоциты
Лизосомальные	Вторичная альтерация, «генерация» медиато-	Нейтрофильные грануло-

факторы, (кислые гидролазы, не-ферментативные катионные белки)	ров воспаления: способствует вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, развитию отёка и эмиграции лейкоцитов, микротромбообразованию, микрообидности	циты, моноциты, макрофаги
--	--	---------------------------

Гуморальные медиаторы обычно характеризуются генерализованными эффектами, и спектр их действия шире, чем клеточных медиаторов, эффекты которых во многом локальны. В свою очередь клеточные медиаторы могут быть разделены по виду клеток, высвобождающих медиаторы воспаления (факторы полиморфноядерных лейкоцитов, системы фагоцитирующих макрофагов, лаброцитов и тромбоцитов). Медиаторы воспаления по особенностям их выхода из клеток можно классифицировать на медиаторы нецитотоксического и цитотоксического высвобождения. В первом случае отмечается стимулированный через соответствующий рецептор клетки выход медиаторов путем физиологического экзоцитоза; во втором происходит разрушение клетки, в результате чего медиаторы выходят из нее в окружающую среду. В то же время один и тот же медиатор (гистамин или серотонин) может поступать в нее и тем и другим путем (из лаброцита или тромбоцита).

В зависимости от скорости включения в процесс воспаления различают медиаторы немедленного (кинины, анафилотоксин) и замедленного (монокины, лимфокины) типа действия. Выделяют также медиаторы непосредственного, или непрямого, действия. К первым относят медиаторы, которые в процессе воспаления высвобождаются очень быстро, вероятно под влиянием самого раздражителя (гистамин, серотонин и др.), ко вторым — медиаторы, появляющиеся позднее, часто в результате действия первых медиаторов (факторы системы комплемента, гранулоцитарные факторы полиморфноядерных лейкоцитов).

Разделение медиаторов воспаления на группы в известной мере условно. При разделении медиаторов воспаления на гуморальные и клеточные не учтено функциональное и структурное единство гуморальных и клеточных механизмов защиты организма от повреждающих воздействий. Так, гуморальный медиатор брадикинин или факторы C_{3a} и C_{5a} системы комплемента, высвобождающиеся в плазме крови и действующие как медиаторы воспаления, стимулируя лаброциты, способствуют высвобождению клеточного медиатора гистамина.

Действие флогогенного агента проявляется, прежде всего, на клеточных мембранах, в том числе на мембранах лизосом. Это имеет далеко идущие последствия, так как при повреждении лизосом освобождаются заключенные в них ферменты (кислые гидролазы), способные расщеплять различные вещества, входящие в состав клетки (белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды). Далее эти ферменты, при наличии этиологического фактора или уже без него, продолжают процесс альтерации, а также деструкции, в результате чего образуются продукты ограниченного протеолиза, липолиза, БАВ — «медиаторы воспаления». По этой причине лизосомы называют еще «стартовой площадкой» воспаления. Можно сказать, что первичная альтерация — это повреждение, нанесенное со стороны, а вторичная альтерация — это самоповреждение.

Стадию альтерации следует рассматривать как диалектическое единство изменений, вызванных действием повреждающих факторов и ответных защит-

ных местных реакций организма на эти изменения. Различают биохимическую и морфологическую фазы альтерации. Для начала развития воспаления прежде всего имеют значение характер и выраженность биохимических и физико-химических изменений в зоне повреждения тканей, нарушения обмена веществ.

Изменения обмена веществ при развитии альтерации в процессе воспаления включают в себя интенсификацию процесса распада углеводов, жиров и белков (результат воздействия лизосомных гидролаз и т. д.), усиление анаэробного гликолиза и тканевого дыхания, разобщение процессов биологического окисления, снижение активности анаболических процессов. Следствием указанных изменений являются увеличение теплопродукции, развитие относительного дефицита макроэргов, накопление α -кетоглутаровой, яблочной, молочной кислот, низкомолекулярных полисахаридов, полипептидов, свободных аминокислот, КТ.

Для характеристики метаболизма при воспалении издавна применяется термин «пожар обмена». Аналогия состоит не только в том, что обмен веществ в очаге воспаления резко повышен, но и в том, что «горение» происходит не до конца, а с образованием недоокисленных продуктов обмена.

Воспаление всегда начинается с усиления обмена веществ. В дальнейшем интенсивность метаболизма снижается, а вместе с этим изменяется его направленность. Если в начале воспаления преобладают процессы распада, то в дальнейшем — процессы синтеза. Разграничить их во времени практически невозможно. Анаболические процессы появляются очень рано, но преобладают на более поздних стадиях воспаления, когда проявляются восстановительные (репаративные) тенденции. В результате активирования определенных ферментов усиливается синтез ДНК и РНК, повышается активность гистиоцитов и фибробластов.

Комплекс физико-химических изменений включает в себя ацидоз, гиперioniю, дисioniю, гиперосмию, гиперонкию, изменения поверхностного заряда и электрических потенциалов клетки.

В самый начальный период воспалительной реакции развивается кратковременный первичный ацидоз, связанный с ишемией, в процессе которой в тканях повышается содержание кислых продуктов. При наступлении АГ КОС в тканях воспалительного очага нормализуется, а затем развивается длительный выраженный метаболический ацидоз, который вначале является компенсированным (происходит снижение щелочных резервов тканей, но их рН не меняется). По мере прогрессирования воспалительного процесса развивается уже некомпенсированный ацидоз вследствие нарастания концентрации свободных водородных ионов и истощения тканевых щелочных резервов. При альтерации клеток высвобождается большое количество внутриклеточного калия. В сочетании с увеличением количества водородных ионов это приводит к гипериионии в очаге воспаления, а последняя вызывает повышение осмотического давления. Накопление олиго- и монопептидов в процессе протеолиза полипептидов, активированного в условиях ацидоза высвободившимися лизосомальными гидролазами, приводит к возрастанию онкотического давления.

Под влиянием изменения обменных процессов, инициированных воздействием флогогенного раздражителя и ферментов лизосом, интенсификации лити-

ческих процессов клеточные мембраны начинают повреждаться. Это, с одной стороны, усиливает альтерацию, а с другой — способствует дальнейшему повышению сосудисто-тканевой проницаемости, вызванной медиаторами воспаления (гистамином, брадикинином, ПГЕ₂ и др.).

Структурно-функциональные изменения при воспалении весьма разнообразны (от минимальных структурных отклонений до деструкции, некроза) и могут развиваться на субклеточном (митохондрии, лизосомы, эндоплазматическая сеть и др.), клеточном и органном уровнях.

Структурные изменения наблюдаются как в паренхиматозных клетках, так и стромах тканей и органов. Для клеток характерны изменения в цитозоле и органеллах, изменения их формы, размеров, числа.

Таким образом, альтерация как инициальный этап и компонент воспалительного процесса характеризуется развитием закономерных изменений метаболизма, физико-химических свойств, образованием и реализацией эффектов ФАВ (медиаторов воспаления), отклонением от формы структуры и функции тканей в очаге воспаления.

Указанные изменения, с одной стороны, обеспечивают экстренную активацию процессов, направленных на локализацию, инактивацию и деструкцию патогенного агента, а с другой — являются базой развития других компонентов воспаления — сосудистых реакций, экссудации жидкости, эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, пролиферации клеток и репарации поврежденной ткани.

Сосудистые реакции. Экссудация плазмы, эмиграция форменных элементов крови и фагоцитоз

Экссудация (от лат. exsudatio) — выпотевание. Этот компонент воспаления включает в себя триаду:

- а) сосудистые реакции и изменения кровообращения в очаге воспаления;
- б) выход жидкой части крови из сосудов — собственно экссудацию;
- в) эмиграцию (от лат. emigration — выселение) — выход лейкоцитов в очаг воспаления и развитие фагоцитоза.

Динамика сосудистых реакций и изменения кровообращения при развитии воспаления стереотипны. Вначале, хотя и не всегда, возникает кратковременный рефлекторный спазм артериол и прекапилляров с замедлением кровотока и развитием ишемии, затем вазодилатация и, сменяя друг друга, развивается артериальная и венозная гиперемия, престааз и стаз — остановка кровотока.

При воздействии на ткань флогогенного агента, как правило, развивается кратковременное повышение тонуса стенок артериол и прекапилляров, т. е. локальная вазоконстрикция. Эта стадия сосудистых реакций в виде местной вазоконстрикции обычно приводит к нарушению кровотока — ишемии. Причина такой часто возникающей вазоконстрикции — стрессорные реакции, высвобождение под влиянием альтерирующего фактора БАВ сосудосуживающего действия: КА, тромбоксана, некоторых ПГ.

В дальнейшем вследствие образования и действия в очаге воспаления большого количества вазоактивных веществ (медиаторов воспаления), которые подавляют автоматия гладкомышечных элементов стенки артериол и прекапилляров и вызывают их расслабление, развивается вазодилатация, возникает АГ.

Кроме того, сосуды расширяются и в результате «паралича» вазоконстрикторов и доминирования парасимпатических влияний на стенку сосудов, ацидоза, гиперкальциемии, снижения эластичности окружающей сосуда соединительной ткани. Таким образом, из механизмов, приводящих к развитию АГ, важное значение имеет нейрогенный, гуморальный и миопаралитический. АГ под влиянием целого ряда факторов в очаге воспаления сменяется ВГ. Возникновение ВГ обусловлено: 1) факторами крови; 2) факторами сосудистой стенки; 3) факторами окружающих тканей.

К факторам, связанным с кровью, относится краевое расположение лейкоцитов, набухание эритроцитов, выход жидкой части крови в воспаленную ткань и сгущение крови, образование микротромбов вследствие активации фактора Хагемана и уменьшения содержания гепарина. Влияние факторов сосудистой стенки на ВГ проявляется набуханием эндотелия, в результате чего просвет мелких сосудов еще больше суживается. Измененные венулы теряют эластичность и становятся более податливыми сдавливающему действию экссудата. И, наконец, проявление действия тканевых факторов состоит в том, что отечная ткань, сдавливая вены и лимфатические сосуды, способствует развитию ВГ.

С развитием престатического состояния наблюдается маятниковобразное движение крови — во время систолы она движется от артерий к венам, во время диастолы — в противоположном направлении. Наконец, движение крови может полностью прекратиться и развивается стаз, следствием которого могут быть необратимые изменения клеток крови и тканей.

Выход жидкой части крови в интерстиций очага воспаления (собственно экссудация) происходит вследствие резкого повышения проницаемости гистогематического барьера и, как следствие, усиления процесса фильтрации и микровезикулярного транспорта. Выход жидкости и растворенных в ней веществ осуществляется в местах соприкосновения эндотелиальных клеток. Щели между ними могут увеличиваться при расширении сосудов, а также при сокращении контрактильных структур и округлении эндотелиальных клеток. Кроме того, клетки эндотелия способны «заглатывать» мельчайшие капельки жидкости (микропиноцитоз), переправлять их на противоположную сторону и выбрасывать в близлежащую среду (экструзия).

Транспорт жидкости в ткани зависит также и от физико-химических изменений, происходящих по обе стороны сосудистой стенки. В связи с выходом белка из сосудистого русла, его количество вне сосудов увеличивается, что способствует повышению онкотического давления в тканях. При этом в очаге воспаления происходит под влиянием лизосомальных гидролаз расщепление белковых и других крупных молекул на более мелкие. Гиперонкия и гиперосмия в очаге альтерации создают приток жидкости в воспаленную ткань. Этому способствует и повышение внутрисосудистого гидростатического давления в связи с изменениями кровообращения в очаге воспаления.

Результатом экссудации является заполнение интерстициальных пространств и очага воспаления экссудатом. Экссудат — жидкость, выходящая из микрососудов, содержащая большое количество белка (не менее 2–3 %) и, как правило,

форменные элементы крови, и накапливающая в тканях и (или) полостях тела при воспалении.

В зависимости от наличия в экссудате клеток и их типа, а также от химического состава экссудата различают фибринозный, серозный, геморрагический, гнойный, гнилостный и смешанные виды экссудатов.

Фибринозный экссудат содержит большое количество фибриногена и фибрина; *серозный экссудат* состоит из полупрозрачной жидкости, богатой белком (более 2–3 %), и немногочисленных клеток, в том числе форменных элементов крови; *геморрагический экссудат* содержит большое количество белка и эритроцитов, а также другие форменные элементы крови; *гнойный экссудат* — мутная густая жидкость, содержащая до 6–8 % белка и большое количество различных форм лейкоцитов, микроорганизмов, погибших клеток поврежденной ткани.

Любой вид экссудата может приобрести *гнилостный (ихорозный)* характер при внедрении в очаг воспаления гнилостной микрофлоры.

Смешанные формы экссудата могут быть самыми разнообразными (например, серозно-фибринозный, гнойно-фибринозный, гнойно-геморрагический и др.).

Раннюю транзиторную реакцию роста проницаемости сосудов обуславливает действие гистамина, ПГЕ₂, лейкотриена Е₄, серотонина, брадикинина. Ранняя транзиторная реакция в основном затрагивает венулы с диаметром не более чем 100 мкм. Проницаемость капилляров при этом не меняется. Повреждение клеток эндотелия и базальной мембраны стенки микрососудов факторами лейкоцитов и внеклеточными БАВ приводит к длительной реакции роста проницаемости. В результате действия этиологического фактора происходит некроз эндотелиальных клеток на уровне артериол небольшого диаметра, капилляров и венул, что ведет к стойкому возрастанию их проницаемости. Отсроченная и стойкая реакция роста проницаемости микрососудов развивается в очаге воспаления через часы или сутки от его начала. Она характерна для воспаления, вызванного ожогами, излучением и аллергическими реакциями отсроченного (замедленного) типа.

Биологический смысл экссудации как компонента воспаления состоит:

- в отграничении очага воспаления через сдавление кровеносных и лимфатических микрососудов вследствие интерстициального отёка, а также в разведении флогогенов и факторов цитолиза в очаге воспаления для предотвращения избыточной вторичной альтерации;
- доставке в очаг воспаления иммуноглобулинов и др. агентов, способствующих уничтожению микроорганизмов, поврежденных клеток и клеточных структур тканей.

Сосудистые реакции и изменения кровообращения в очаге воспаления, сопровождающиеся изменением проницаемости сосудов стенки, приводят также к эмиграции лейкоцитов и других форменных элементов крови за пределы микрососудов в интерстициальное пространство. При этом особое значение в развитии воспалительной реакции имеет эмиграция лейкоцитов.

Эмиграция лейкоцитов (лейкодиapedез) — выход лейкоцитов из просвета сосудов через сосудистую стенку в окружающую ткань. Этот процесс совершается и в норме, но при воспалении приобретает гораздо большие масштабы.

Смысл эмиграции состоит в том, чтобы в очаге воспаления скопилось достаточное число клеток, играющих роль в развитии воспаления (фагоцитоз и т. д.),

В настоящее время механизм и последовательность процессов эмиграции изучены довольно хорошо. Последовательность процесса эмиграции включает стадии краевого стояния лейкоцитов, их адгезии к эндотелию и проникновения через сосудистую стенку, а также направленного движения лейкоцитов в очаге воспаления (рис. 11, 12).

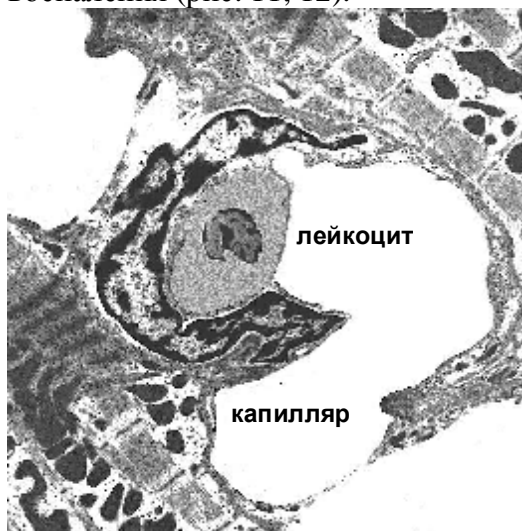


Рис. 11. Краевое стояние лейкоцитов (электронная микрофотография кардиомиоцита)



Рис. 12. Переход лейкоцитов через сосудистую стенку (электронная микрофотография кардиомиоцита)

На стадии краевого стояния (маргинации) условно выделяют два последовательных этапа:

- выход лейкоцитов из осевого цилиндра кровяного потока и приближение к стенке микрососуда, обращенной в сторону очага воспаления, причиной чего является высокая концентрация хемоаттрактантов у стенки микрососуда, расположенного в очаге воспаления и замедление тока крови, особенно в венах;
- медленное движение (качение) лейкоцитов вдоль стенки микрососуда по поверхности клеток эндотелия (rolling — роллинг). Причины: высокое содержание медиаторов воспаления в очаге повреждения и выделение селектинов (E-, P-, L-селектин) и интегринов (VLA-1, -2, -3, ...) клетками эндотелия и тромбоцитами. В последующем имеет место адгезия (рецепторно-опосредованное прилипание) лейкоцитов к мембранам эндотелиальных клеток стенок микрососудов, обусловленная связыванием CD15 лейкоцитов с E-селектином эндотелия и приводящая к фиксации полиморфонуклеаров.

Выход лейкоцитов из просвета сосудов через сосудистую стенку в очаг воспаления, их проникновение через стенку сосуда реализуется через пласт клеток эндотелия, межклеточный матрикс стенки сосудов и базальную мембрану эндотелия (время — около 3–6 мин).

При прохождении лейкоцитов между клетками эндотелия происходит взаимодействие экспрессированных на их поверхности молекул интегринов с молекулами адгезии. Различные типы лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы,

лимфоциты) используют в ходе экстравазации разный спектр молекул адгезии. Прохождение лейкоцитов через базальную мембрану микрососудов сопровождается высвобождением лейкоцитами гидролитических ферментов (например, коллагеназ и эластаз). Это обеспечивает гидролиз волокон и основного вещества базальной мембраны, что способствует выходу лейкоцитов из сосудистого русла.

Считается, что гранулоциты (через межэндотелиальную щель) и агранулоциты (путем цитопемфиза — трансэндотелиального переноса) проходят через сосудистую стенку и продвигаются к объекту фагоцитирования. Необходимо отметить, что в последнее время существование трансцеллюлярного пути транспорта лейкоцитов, по крайней мере, в норме, подвергается сомнению.

Гранулоциты выходят за пределы сосуда на стыке между эндотелиальными клетками. Это становится возможным после округления эндотелиоцитов и увеличения интервалов между ними. После выхода лейкоцитов контакты между эндотелиальными клетками восстанавливаются. Амебоидное движение лейкоцитов возможно благодаря обратимым изменениям состояния их цитоплазмы (взаимоперехода геля в золь — тиксотропии) и поверхностного натяжения мембран, обратимой «полимеризации» сократительных белков — актина и миозина и использованию энергии АТФ анаэробного гликолиза. Направленное движение лейкоцитов объясняется накоплением в очаге воспаления экзо- и эндогенных хемоаттрактантов — веществ, индуцирующих хемотаксис, повышением температуры (термотаксис), а также развитием условий для гальвано- и гидротаксиса.

Функцию эндогенных хемоаттрактантов выполняют фракции системы комплемента, в особенности компонент C_{5a} . Свойствами хемоаттрактантов обладают кинины и активированный фактор Хагемана. Экзогенными хемоаттрактантами являются пептиды бактериального происхождения, в особенности те, которые содержат N-формил-группы.

При значительном повышении проницаемости стенок сосудов в ткань очага воспаления пассивно выходят эритроциты и тромбоциты, что часто наблюдается при развитии инфекции со значительной интоксикацией организма (при сибирской язве, чуме), при поражении тканей ионизирующим излучением.

За пределами стенки микрососуда начинается направленное (ориентированное) движение лейкоцитов к зоне поражения — хемо- и электротаксис. Ориентированное движение клеток и организмов под влиянием химических раздражителей — хемоаттрактантов (в соответствии с градиентами их концентрации) — получило название хемотаксис. В хемотаксисе лейкоцитов большое значение имеет система комплемента и прежде всего компоненты C_{3a} и C_{5a} . Лейкотаксически активные компоненты системы комплемента C_{3a} и C_{5a} образуются в очаге воспаления под влиянием различных ферментов: трипсина, плазмина, уровень которых в условиях альтерации возрастает.

Под влиянием лейкотаксических веществ происходит скопление хеморецепторов (кэппинг) на стороне лейкоцита, обращенной к региону наибольшей концентрации хемоаттрактантов. Этот полюс («голова») лейкоцита становится ведущим, а хвостовой — ведомым. В дальнейшем изменяется коллоидное состояние цитозоля лейкоцита (переход из состояния геля в золь). Совершается сокращение актомиозина «хвостового полюса» лейкоцита и соответственно на-

правленное движение лейкоцита к объекту фагоцитоза в соответствии с градиентами концентраций хемоаттрактантов. Для процесса эмиграции лейкоцитов, наряду с хемотаксисом, имеет значение и электротаксис — направленное движение лейкоцитов (несущих на своей поверхности отрицательный заряд) по направлению к эпицентру очага воспаления (где накапливаются поврежденные и погибшие клетки, H^+ , K^+ , формирующие положительный заряд).

Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления характеризуется определенной очередностью: сначала эмигрируют нейтрофильные гранулоциты, затем моноциты и, наконец, лимфоциты. Более позднее проникновение моноцитов объясняется их меньшей хемотаксической чувствительностью. В процессе завершения воспалительного процесса в очаге наблюдается постепенное исчезновение клеток крови, начиная с тех лейкоцитов, которые появились раньше (нейтрофильные гранулоциты). Позже элиминируются лимфоциты и моноциты.

Временная последовательность выхода разных видов лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления обусловлена стадийностью появления факторов хемотаксиса и адгезии. К последним относят фактор системы комплемента C_{5a} , фактор 4 тромбоцитов, лимфокины и другие.

Проникнув в очаг воспаления, фагоциты выполняют свою главную функцию — фагоцитарную.

Фагоцитоз — эволюционно выработанная защитно-приспособительная реакция организма, заключающаяся в распознавании, активном захвате (поглощении), инактивации и разрушении микроорганизмов, поврежденных клеток и инородных частиц специализированными клетками — фагоцитами.

Необходимо отметить, что в развитии учения о фагоцитозе особую роль сыграли исследования И. И. Мечникова. На основании своих наблюдений им была выдвинута биологическая теория воспаления.

В настоящее время принято различать два основных класса фагоцитирующих клеток: микрофаги и макрофаги. К микрофагам отнесены полиморфно-ядерные гранулоциты: нейтрофилы (в наибольшей мере), эозино- и базофилы (существенно меньше). Их называют микрофагами, поскольку диаметр гранулоцитов сравнительно мал (6–8 мкм).

Макрофагами (диаметр клеток достигает 20 мкм) или мононуклеарными фагоцитами называют моноциты крови и происходящие из них тканевые макрофаги. Все клетки моноцитарного генеза (например, клетки Купфера, остеокласты, клетки микроглии, альвеолярные макрофаги, перитонеальные макрофаги и т. д.) рассматривают как систему мононуклеарных фагоцитов.

Объектами фагоцитоза для микрофагов являются микроорганизмы и инородные неживые частицы, а для макрофагов — поврежденные, погибшие и разрушенные чужеродные клетки и клетки собственного организма, а также инородные неживые частицы.

В процессе фагоцитоза условно выделяют несколько основных стадий:

- сближение фагоцита с объектом фагоцитоза;
- распознавание фагоцитом объекта поглощения и адгезия к нему;
- поглощение объекта фагоцитом с образованием фаголизосомы;

- разрушение (переваривание) объекта фагоцитоза (киллинг-эффект, деградация объекта).

Распознавание и «приклеивание» лейкоцита к объекту фагоцитоза происходит в ряд этапов. К наиболее важным этапам относятся: распознавание объекта фагоцитоза, его опсонизация и адгезия фагоцита к объекту фагоцитоза.

Распознавание объекта фагоцитоза осуществляется с помощью рецепторов на поверхности лейкоцитов. К таким объектам относятся микроорганизмы, грибы, паразиты, собственные поврежденные, или опухолевые, или вируссодержащие клетки, а также фрагменты клеток.

Опсонизация — связывание антител с поверхностными детерминантами клеточной стенки микроорганизма и последующее поглощение образовавшегося комплекса фагоцитом происходит при взаимодействии Fc-фрагмента антитела с соответствующим Fc-рецептором на мембране фагоцита. Наиболее активными опсонинами являются Fc-фрагмент IgG, IgM и лектины. Адгезия фагоцита к объекту фагоцитоза реализуется с участием рецепторов лейкоцита FcR и молекул адгезии. В дальнейшем микроорганизмы, покрытые молекулами IgG, эффективно фагоцитируются макрофагами или нейтрофилами. Fab-фрагменты IgG связываются с антигенными детерминантами на поверхности бактерии, после чего те же молекулы IgG своими Fc-фрагментами взаимодействуют с рецепторами Fc-фрагментов, расположенными в плазматической мембране фагоцита, и активируют фагоцитоз.

При фагоцитозе в зернистых лейкоцитах происходит активация реакций метаболизма («метаболический взрыв»), что обеспечивает экспрессию молекул адгезии, «респираторный взрыв», а также дегрануляцию лейкоцитов. Дегрануляция нейтрофилов, эозинофилов и базофилов сопровождается высвобождением в интерстициальную жидкость медиаторов воспаления (например, ИЛ-1 β и ИЛ-6, ФНО- α , ЛТ) и активных форм кислорода, образовавшихся при «респираторном взрыве».

Поглощение объекта фагоцитоза лейкоцитами осуществляется путем погружения фагоцитируемого материала в клетку в составе фагосомы — пузырька, образованного плазматической мембраной, к которому устремляются лизосомы и с ней сливаются, образуя фаголизосому. Этот процесс сопровождается секрецией «медиаторов воспаления» и других компонентов специфических гранул лейкоцита. При дегрануляции все эти факторы поступают в воспалительный эксудат, где оказывают бактериолитическое и цитолитическое действие.

Разрушение объекта фагоцитоза (внутриклеточное переваривание) реализуется в результате активации механизмов кислородзависимой «респираторный взрыв» и кислороднезависимой цитотоксичности фагоцитов.

Кислороднезависимые механизмы запускаются в процессе фагосомолизосомального слияния, когда с фагосомой сливаются гранулы, содержащие лактоферрин и лизоцим, азурофильные гранулы, содержащие катионные белки, протеиназы (эластаза и коллагеназа), катепсин G, дефензины и другие, которые вызывают повреждение клеточной стенки и нарушение метаболических процессов. Эти механизмы выполняют вспомогательную роль в разрушении объекта фагоцитоза.

Главная роль в деструкции объекта фагоцитоза принадлежит кислородзависимой цитотоксичности фагоцитов. Цитотоксичность сопряжена со значительным повышением интенсивности метаболизма с участием кислорода. Этот процесс получил название метаболического взрыва. При этом потребление кислорода фагоцитом может увеличиться в течение нескольких секунд во много раз (дыхательный, кислородный взрыв). В результате дыхательного взрыва образуются свободные радикалы и перекисные продукты органических и неорганических соединений — синглетный кислород (O_2^1) гидроксильный радикал (OH^\cdot), пероксид водорода (H_2O_2). Пероксид водорода в присутствии миелопероксидазы конвертирует Cl^- в $HClO^-$, обладающие бактерицидным свойством, во многом аналогичным эффекту хлорной извести ($NaClO$).

Образующиеся активные формы кислорода, свободные радикалы, галогенизация и перекисное окисление компонентов захваченных объектов с участием гипохлорида обуславливают повреждение и деструкцию белков и липидов мембран, нуклеиновых кислот и других химических соединений объекта фагоцитоза. При этом сам фагоцит защищен от действия указанных выше агентов, поскольку в его цитоплазме имеются комплексы защитных неферментных факторов (глутатион, витамины E, C, жирные кислоты) и ферментов (супероксиддисмутаза, устраняющая супероксидный анион, глутатионпероксидаза и каталаза, инактивирующие H_2O_2).

Совместное действие механизмов обеих групп приводит к разрушению объектов фагоцитоза. Однако наряду с завершенным фагоцитозом в микрофагах наблюдается (например, при некоторых инфекциях) фагоцитоз незавершенный, или эндоцитобиоз, когда фагоцитированные бактерии или вирусы не подвергаются полному перевариванию, длительное время остаются в фагоцитах в жизнеспособном состоянии, а иногда даже начинают размножаться в цитоплазме клетки. Существует множество причин незавершенного фагоцитоза. Основные причины незавершенного фагоцитоза:

- мембрано- и (или) ферментопатии лизосом;
- низкая активность и (или) недостаток миелопероксидазы;
- низкая эффективность опсонизации объекта фагоцитоза;
- дефицит и (или) недостаточная экспрессия молекул адгезии.

Фагоцит, поглотивший бактерии, но не способный их переварить, становится источником инфекции в организме, способствует ее дессиминации.

Выявлены болезни, сопровождающиеся первичной (врожденной) или вторичной (приобретенной) недостаточностью фагоцитоза — «болезни фагоцитов». К ним относится так называемая хроническая гранулематозная болезнь, возникающая у детей, в фагоцитах которых из-за дефекта оксидаз нарушено образование перекисей и, следовательно, процесс инактивации микробов.

Пролиферация и исходы воспаления

Воспаление всегда начинается с повреждения и гибели клеток. Но на определенном этапе, когда процессы устранения повреждения, очищения от всего погибшего, чуждого организму, входят в силу, инфильтрация, нагноение и связанные с ними процессы протеолиза и некроза приостанавливаются, и на перед-

ний план выступают процессы восстановления. В соответствии с этим меняется и клеточный состав воспалительного инфильтрата. Полиморфно-ядерные лейкоциты постепенно исчезают (гибнут), а доминирующими становятся мононуклеары — моноциты и лимфоциты. Роль моноцитов заключается в том, что они, как и тканевые макрофаги, поглощают и переваривают погибшие клетки, а также продукты распада, возникающие при альтерации. Лимфоциты обеспечивают гуморальный иммунитет.

По мере очищения очага воспаления наступает **пролиферация** (от лат. proliferatio — размножение) — компонент воспалительного процесса и завершающая его стадия, характеризующаяся увеличением числа стромальных и, как правило, паренхиматозных клеток, а также образованием межклеточного вещества в очаге воспаления. Эти процессы направлены на регенерацию альтерированных и (или) замещение разрушенных тканевых элементов. Существенное значение на этой стадии воспаления имеют различные БАВ, в особенности стимулирующие пролиферацию клеток.

Продуктивную, или пролиферативную, стадию воспаления иногда называют стадией репарации, что более точно и указывает на суть процесса в этот период, а также на биологическое значение воспаления, связывающего между собой результат повреждающего действия чрезвычайного раздражителя с процессами репарации. Пролиферацию завершает инволюция рубца, то есть уничтожение и элиминация лишних коллагеновых структур. Основные клеточные эффекторы пролиферации — это активированные мононуклеарные фагоциты, фибробласты и иммунокомпетентные клетки. Фибробласты в очаге воспаления образуют и высвобождают коллаген и фермент коллагеназу, ответственный за формирование коллагеновых структур стромы соединительной ткани. Кроме того, они выделяют фибронектин, определяющий миграцию, пролиферацию и адгезию фибробластов. Мононуклеары и лимфоциты секретируют цитокины как стимулирующие, так и подавляющие эти функции фибробластов. Нейтрофилы, как клеточные эффекторы воспаления, влияют на пролиферацию, секретируя тканеспецифические ингибиторы, взаимодействующие по принципу обратной связи.

Одновременно с процессом пролиферации, и даже несколько опережая его, идет процесс активного погашения воспалительного процесса, что проявляется ингибцией ферментов, дезактивацией медиаторов воспаления, детоксикацией и выведением токсических продуктов. Образование медиаторов воспаления тормозится разными механизмами. Что касается ингибиторов гидролаз, то в этом отношении важнейшую роль играют α_2 -макроглобулин, α_1 -антихимотрипсин, антитромбин III и α -антиплазмин. Они являются главными ингибиторами кининообразующих ферментов крови и таким образом устраняют их влияние: расширение и повышение проницаемости сосудов. Кроме того, они являются главными ингибиторами системы коагуляции, фибринолиза и комплемента, ингибируют элластазу и коллагеназу лейкоцитов и тем самым предохраняют от разрушения элементы соединительной ткани. Противовоспалительный эффект оказывают и антиоксиданты (например: церулоплазмин, пероксидазы, супероксид-дисмутаза).

В воспалительном очаге изменяется взаимоотношение между клетками. Они перестают вырабатывать одни медиаторы и начинают синтезировать дру-

гие. Теперь на тот же медиатор клетка может дать совсем другой ответ, потому что на ее поверхности появляются совсем другие рецепторы, а прежние погружаются внутрь ее (интернализация). Гистамин — типичный медиатор воспаления, но его эффект в завершающую стадию воспаления может стать совсем иным, чем вначале процесса. Оказалось, что это зависит от того, какие рецепторы «выставлены» на эффекторных клетках (например, на эндотелиоцитах) в данный момент. Если это H_1 , то действие будет провоспалительное, а если H_2 — противовоспалительное.

В регуляции процесса воспаления и пролиферации, в частности, кроме местных факторов, большую роль играют также и общие факторы, в том числе эндокринные. Гормоны коры надпочечников глюкокортикоиды тормозят синтез вазоактивных веществ в клетках, вызывает лимфопению, уменьшает число базофилов и эозинофилов. Кроме того, они стабилизируют мембраны лизосом, угнетают выработку ИЛ- 1β . Что же касается фагоцитарной активности, то она к концу воспаления возрастает. Благодаря этому зона воспаления освобождается от некротизированных клеток, чуждых и токсических веществ.

Таким образом, в конце воспаления, в деле его завершения решающую роль играют две клетки: фибробласт и эндотелиоцит. Два процесса совершаются в этот период: заселение зоны фибробластами и неоангиогенез (образование новых кровеносных и лимфатических сосудов).

Продуктивная стадия воспаления протекает в несколько этапов, которые имеют определенную специфику в различных органах и тканях. В случае субституции (а именно такая форма репарации более характерна для исхода воспаления) идет новообразование молодой (грануляционной) соединительной ткани, а затем формирование и перестройка рубца. В случае реституции, наряду с обычными этапами продуктивной стадий, можно выделить и другие, специфические для конкретного органа или ткани.

Исход воспаления зависит от вида, силы и продолжительности действия флогогена, реактивности организма, его течения, локализации и распространенности. При небольших повреждениях тканей, при ранах, заживающих первичным натяжением, воспалительный процесс заканчивается восполнением погибших и восстановлением обратимо поврежденных элементов, т. е. практически полным восстановлением. В случае гибели больших массивов клеток дефект замещается соединительной тканью с последующим образованием рубца, т. е. наблюдается неполная регенерация. Этим воспаление обычно и заканчивается. Однако в некоторых случаях наблюдается избыточное образование рубцовой ткани, которая может деформировать орган и нарушать его функцию. Возможным исходом воспаления может быть развитие осложнений воспалительного процесса (образование абсцесса, флегмоны, эмпиемы, развитие перитонита) и даже гибель органа и возможно всего организма (при некротическом воспалении жизненно важных органов).

3.5. РОЛЬ НЕРВНОЙ, ЭНДОКРИННОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспалительная реакция организма появилась на ранних этапах эволюционного развития и в дальнейшем совершенствовалась по мере его усложнения с образованием и развитием нервной и эндокринной систем. Исследования показывают, что воспалительная реакция с наличием всех признаков воспаления устанавливается на 4–5-м месяце внутриутробной жизни человека.

Влияние нервной системы на воспалительный процесс подтверждается многочисленными опытами, а также клиническими наблюдениями. Известно, что при нарушении периферической иннервации воспаление приобретает вялый, затяжной характер. Например, трофические язвы конечностей, возникающие при ранениях спинного мозга или седалищного нерва, заживают очень длительно. Повреждение инородным телом области серого бугра мозга приводит к обширным воспалительным изменениям кожи и слизистой оболочки, что объясняется изменением трофики тканей, а вместе с этим снижением их устойчивости к действию повреждающих агентов (А. Д. Сперанский). Известны случаи, когда явные признаки воспаления наблюдались у людей, которым под гипнозом внушали, что к коже прикладывался раскаленный предмет.

На характер воспаления могут влиять как нервные, так и гуморальные факторы. Очень большое значение для воспалительной реакции имеют некоторые гормоны ГГНС, главным образом, гормоны коры надпочечников и гипофиза, что убедительно показано в эксперименте и в клинике. Установлено, что СТГ гипофиза и альдостерон способны повысить воспалительный «потенциал» организма, т. е. усилить воспаление, хотя сами по себе вызвать его не могут. Минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон), повышая проницаемость стенки сосудов, увеличивая экссудацию и изменяя электролитный состав тканей, оказывают провоспалительное действие.

Наряду с этим глюкокортикоиды (гидрокортизон и др.), АКТГ, не обладая бактерицидными свойствами, оказывают противовоспалительное действие, уменьшая воспалительную реакцию. Глюкокортикоиды, задерживая развитие самых ранних признаков воспаления (гиперемия, экссудацию, эмиграцию клеток), препятствуют возникновению отёка, этим свойством глюкокортикоидов широко пользуются в практической медицине. Такое действие глюкокортикоидов объясняется тем, что они уменьшают число тканевых базофилов, снижают активность гистидиндекарбоксилазы и одновременно увеличивают активность гистаминазы — фермента, разрушающего гистамин. Снижается также образование серотонина. В последнее время установлено, что глюкокортикоиды индуцируют синтез специфических белков (липомудулин, макрокортин), которые действуют как ингибиторы фосфолипазы A_2 , т. е. блокируют процесс образования производных арахидоновой кислоты (ПГ и ЛТ). Кроме того, замечено, что воспаление интенсивнее протекает при гипертиреозе и отличается вялостью течения при микседеме.

Между выраженностью основных процессов воспаления и силой раздражителя имеется определенная зависимость: с повышением агрессивности флогогенного фактора усиливается и ответ. Однако известно, что такая зависимость наблюдается далеко не всегда. Один и тот же раздражитель у разных людей может вызывать совершенно разную реакцию. Например, у некоторых детей, зара-

жившихся дифтерией из одного и того же источника, одни погибают от тяжёлой интоксикации, а у других болезнь проявляется сравнительно слабыми воспалительными изменениями. Поэтому возникло представление о том, что воспаление зависит не только от природы этиологического фактора, состояния нервной и эндокринной систем, но и от реактивности организма. Если реакция организма не выходит за пределы наблюдаемой наиболее часто, то такое воспаление называют нормергическим. Если воспалительный агент вызывает лишь слабую затяжную реакцию с преобладанием альтерации, то воспаление является гипоергическим. Это наблюдается, например, при голодании. Однако в некоторых случаях воспаление протекает настолько бурно, что возникает несоответствие между силой раздражителя и ответной реакцией (местной и общей) организма. Такое воспаление называют гиперергическим. Его особенность заключается в том, что оно развивается на иммунной (аллергической) основе.

3.6. ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ. ОСТРОЕ И ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Течение воспаления определяется реактивностью организма, видом, силой и продолжительностью действия флоггена. Различают острое, подострое и хроническое воспаление.

Острое воспаление характеризуется интенсивным течением и сравнительно небольшой продолжительностью (обычно 1–2, максимум до 4–6 недель), зависящей от поврежденного органа или ткани, степени и масштаба их альтерации, реактивности организма и др.; умеренно выраженной альтерацией и деструкцией тканей, экссудацией и пролиферацией в очаге повреждения при нормергическом характере воспаления. При гиперергическом его течении в очаге воспаления доминируют альтерация и разрушение тканей.

Хроническое воспаление характеризуется:

- длительным и вялым течением. Сохраняется такое воспаление в течение многих лет и даже всей жизни пациента (например, у больных проказой, туберкулезом, токсоплазмозом, хроническими формами пневмонии, гломерулонефритом, гепатитом, ревматоидным артритом и др.);
- формированием гранулем (например, при туберкулезном, бруцеллезном или сифилитическом воспалении);
- образованием фиброзной капсулы (например, при наличии в ткани инородного тела или отложении солей кальция);
- частым развитием некроза в центре очага хронического воспаления.

Хроническое воспаление может быть первичным и вторичным.

Если течение воспаления после острого периода приобретает затяжной характер, то оно обозначается как «вторично-хроническое». В случае, когда воспаление изначально имеет персистирующее (вялое и длительное) течение, его называют «первично-хроническим».

Причины хронического воспаления:

- различные формы фагоцитарной недостаточности;

- длительный стресс и другие состояния, сопровождающиеся повышенной концентрацией в крови катехоламинов и глюкокортикоидов. Указанные группы гормонов подавляют процессы пролиферации, созревание и активность фагоцитов, потенцируют их разрушение;
- повторное повреждение ткани или органа, сопровождающееся образованием чужеродных антигенов и развитием иммунопатологических реакций;
- персистирующая инфекция и (или) интоксикация;
- патогенное действие факторов иммунной аутоагрессии.

Характер течения хронического воспаления определяется:

- местными факторами (клеточным составом, медиаторами воспаления, характером, степенью и масштабом повреждения ткани и др.);
- общими, системными факторами, к которым относят гормоны (адреналин, глюкокортикоиды, соматотропный гормон, тиреоидные гормоны, глюкагон и др.) и опиоидные пептиды (эндорфины и энкефалины).

3.7. ВИДЫ ВОСПАЛЕНИЯ

В зависимости от характера доминирующего местного процесса (альтерация, экссудация или пролиферация) различают три вида воспаления. В случае преобладания альтеративных процессов, дистрофии, некроза развивается альтеративное (некротическое) воспаление. Оно наблюдается чаще всего в паренхиматозных органах, при инфекционных заболеваниях, протекающих с выраженной интоксикацией (творожистый распад лёгких или надпочечников при туберкулезе).

Различают также экссудативный и пролиферативный виды воспаления в соответствии с выраженностью того или иного процесса. Экссудативное воспаление характеризуется выраженным нарушением кровообращения с явлениями экссудации и эмиграции лейкоцитов. По характеру экссудата различают серозное, гнойное, геморрагическое, фибринозное, смешанное воспаление. Кроме того, при вовлечении в воспалительный процесс слизистых оболочек, когда к экссудату примешивается слизь, говорят о катаральном воспалении, которое обычно сочетается с экссудативным воспалением других видов (серозно-катаральное, гнойно-катаральное и др.).

Пролиферативное (продуктивное) воспаление характеризуется доминирующим размножением клеток гематогенного и гистиогенного происхождения. В зоне воспаления возникают клеточные инфильтраты, которые в зависимости от характера скопившихся клеток подразделяются на круглоклеточные (лимфоциты, гистиоциты), плазмоклеточные, эозинофильноклеточные, эпителиоидноклеточные, макрофагальные инфильтраты. При воспалении клетки с законченным циклом развития (зрелые) погибают, мезенхимальные же клетки претерпевают трансформацию и дифференциацию, в результате которых образуется молодая соединительная ткань. Она проходит все стадии созревания, вследствие чего орган или часть его пронизывается соединительно-тканевыми тяжами, что на поздних стадиях воспаления может привести к циррозу.

При систематизации видов воспаления, наряду с клинико-анатомическими особенностями, учитывают: 1) временную характеристику процесса (острое и хроническое); 2) морфофункциональные особенности воспаления; 3) патогенетическую специфику воспаления (иммунное воспаление).

3.8. ТЕОРИИ ВОСПАЛЕНИЯ

Учение о воспалении на научной основе стало развиваться с середины XIX – первой половины XX вв. в связи с разработкой биохимических, биофизических, гистохимических методов и методов электронно-микроскопического изучения тканей.

Р. Вихров (1859), обратив внимание на повреждение паренхимы органов (дистрофические изменения клеток) при воспалении, создал так называемую *нутритивную («питательную») теорию воспаления*. На смену этой теории пришла сосудистая теория Ю. Конгейма (1887), который основное значение в патогенезе воспаления придавал реакции мелких сосудов, нарушению микроциркуляции. Он считал, что расширение приводящих сосудов и прилив артериальной крови в очаг воспаления обуславливают появление жара и покраснение тканей, увеличение проницаемости капилляров — припухлость, образование инфильтрата — сдавление нервов и возникновение боли, а все вместе — нарушение функции. *Сосудистая теория* Конгейма благодаря своей ясности и простоте получила широкое распространение. Современные электронно- и биомикроскопические исследования дают новое подтверждение ряду положений этой теории.

В дальнейшем И. И. Мечниковым (1892) была выдвинута биологическая теория воспаления. В его трактовке воспаление рассматривается как реакция приспособления и защиты организма от вредных факторов. И. И. Мечников разработал учение о фагоцитозе и придавал ему большое значение в механизме борьбы макроорганизма с «агрессором». Все предшественники И. И. Мечникова рассматривали воспаление как местный процесс. И. И. Мечников охарактеризовал воспаление как процесс, развивающийся на всех уровнях организации организма: клеточном (фагоцитоз), системном (иммунная система), организменном (эволюция воспаления в онто- и филогенезе).

В 1923 г. Г. Шаде (H. Schade) выдвинул *физико-химическую теорию воспаления*. По его мнению, основой воспаления является тканевой ацидоз, гипоксия, гипероксия и гипертония в очаге повреждения, которыми и определяется в дальнейшем вся совокупность изменений при воспалении.

Риккер (С. Ricker, 1924), рассматривая феномены воспаления как проявления сосудисто-нервных расстройств, предложил *нервно-сосудистую теорию воспаления*.

Однако все эти теории — это теории очага воспаления, его отдельных сторон. В настоящее время патогенез воспаления рассматривается значительно шире. Предпринимаются попытки обобщить накопленные данные по этому вопросу и выстроить современную теорию воспаления. Однако до сих пор единой обобщающей теории воспаления нет.

3.9. ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ДЛЯ ОРГАНИЗМА

Как и всякий патологический процесс, воспаление по своей сущности процесс противоречивый. В нем, как и при других типовых патологических процессах вредное и полезное сочетается в неразрывной связи (мобилизация защитных сил организма и явления повреждения, «полома»). Возникнув в филогенезе как явление приспособительное, воспаление сохранило это свойство и у высших животных. Организм защищается от воздействия чуждых и вредных ему факторов путем отграничения воспалительного очага от всего организма формированием вокруг очага воспаления своеобразного барьера с односторонней проницаемостью. Локализация очага воспаления препятствует распространению инфекции. За счет экссудации снижается концентрация токсических веществ в самом очаге воспаления. Воспаленная зона не только фиксирует, но и поглощает токсические вещества, обеспечивает их детоксикацию. В очаге воспаления создаются также и неблагоприятные условия для жизни микроорганизмов. Однако все изложенное выше отражает только одну (положительную) сторону воспаления. Вторая, противоположная, заключается в том, что воспаление, являясь эволюционно выработанным защитным процессом, в то же самое время оказывает повреждающее влияние на организм, всегда несет в себе элемент разрушения. Борьба с «агрессором» в зоне воспаления неизбежно сочетается с гибелью собственных клеток, как выполняющих специфическую защитную функцию в организме, так и паренхиматозных клеток оказавшихся в зоне очага воспаления. В некоторых случаях начинает преобладать альтерация, что приводит к гибели ткани или целого органа. Кроме того, экссудация может вызвать нарушение питания ткани, ее ферментативное расплавление, гипоксию и общую интоксикацию. И. И. Мечников отмечал, что «целительная сила природы, главный элемент которой составляет воспалительная реакция, вовсе не есть еще приспособление, достигшее совершенства».

В общебиологическом отношении воспаление — это способ аварийной защиты организма, способ сохранения целого организма ценой повреждения его части.

Оценка каждого конкретного воспалительного процесса должна исходить из анализа многих факторов: причин возникновения воспаления, его локализации, интенсивности процесса, исходного состояния организма и т. д. В целом, должна быть установлена мера адекватности воспалительного процесса, с одной стороны, характеру и интенсивности патогенного раздражителя, а с другой стороны, потребности организма в защите от действия данного флоготропного фактора. В зависимости от такой оценки воспалительный процесс в одних случаях необходимо стимулировать, а в других — подавлять. Такова общая схема подхода к анализу воспаления в конкретных его выражениях.

3.10. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ВОСПАЛЕНИЯ

Терапия воспаления базируется на этиотропном, патогенетическом, саногенетическом и симптоматическом принципах, смысл и цель которой состоит в использовании при воспалении различных лечебных воздействий — усиление

защитных, компенсаторных и приспособительных реакций и ослаблении реакций и механизмов повреждения.

Этиотропная терапия направлена на ликвидацию или ослабление влияния флогогенного фактора или уменьшение силы и (или) длительности его повреждающего действия на клеточно-тканевые структуры организма:

- устранение травмирующего или нейтрализация повреждающих факторов;
- уничтожение или ослабление действия патогенных вирусов, грибов, паразитов путём использования бактерицидных или бактериостатических медикаментозных и немедикаментозных средств.

Патогенетическая терапия заключается в блокировании или разрыве звеньев патогенеза воспаления, осуществляемых следующими способами:

- торможение синтеза и действия медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, ПГ, кининов и др.);
- ослабление процессов альтерации и экссудации посредством использования средств и способов, уменьшающих расстройства регионарного кровообращения (особенно микроциркуляции) и метаболизма;
- ускорение очищения очага воспаления от погибших клеточно-тканевых структур, микроорганизмов и токсинов хирургическим путём или путём использования средств гидролиза;
- уменьшение гипоксемии посредством восстановления местного кровообращения и улучшения насыщения гемоглобина кислородом;
- снижение образования и действия свободных радикалов и перекисей с помощью неферментных и ферментных антиоксидантов.

Саногенетическая терапия направлена на активизацию местных и общих компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов, направленных на ускорение и улучшение восстановления нарушенных структуры, метаболизма и функций повреждённых тканей (очага воспаления) посредством стимуляции адаптивных, иммунных и пролиферативных реакций и механизмов. В частности, этого достигают назначением способов и средств активизирующих следующие звенья патогенеза:

- специфический и неспецифический, клеточный и гуморальный иммунитет (образование и активность микро- и макрофагов, иммунных антител и других бактерицидных и бактериостатических веществ);
- состояние местного кровообращения и микроциркуляции;
- метаболические процессы;
- состояние антиоксидантной системы;
- процессы пролиферации и др.

Симптоматическая терапия состоит в ослаблении и ликвидации неприятных местных и общих симптомов, возникающих в организме при воспалении. Этого достигают применением различных медикаментозных и немедикаментозных способов и средств, уменьшающих выраженность и длительность разнообразных как эмоционально негативных ощущений, так и патологических общих и местных изменений (плохое настроение, страх, боль, нарушения сна в виде гипно- и диссомнии, нарушения аппетита в виде ано-, гипо- и дисрексий, другие рас-

стройства различных систем организма: нервной, эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной и др.).

4. ЛИХОРАДКА

4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Лихорадка (от лат. febris, греч. πυρεχία — лихорадка) — типовой патологический процесс, возникающий у высших теплокровных животных и человека на действие патогенного, пирогенного агента, чаще инфекционной природы, который характеризуется комплексом характерных изменений в обмене веществ и функций организма, важнейшим симптомом которого является изменение терморегуляции и временное повышение температуры тела.

Термин лихорадка возник очень давно. Уже в глубокой древности, со времен Гиппократов, повышение температуры тела человека — «не естественный жар» — считалось признаком болезни. Жар после озноба, наблюдающийся при многих болезнях, особо обращал на себя внимание различных врачей в разные времена, и разнообразные болезни, сопровождающиеся жаром, обозначались как лихорадка, т. е. понятие «лихорадка» и «лихорадочная болезнь» долгое время отождествлялись, совпадали. Применение термина лихорадка для обозначения определенных нозологических форм дошло и до наших дней (например: Ку-лихорадка, лихорадка скалистых гор, лихорадка паппатачи, лихорадка долины рифт и т. д.).

Однако со временем постепенно складывалось понятие о лихорадке лишь как о симптоме, сопровождающем многие болезни, и термин лихорадка получил двоякое значение. На сегодняшний день лихорадку в узком смысле слова рассматривают как типовую терморегуляторную реакцию высших гомойотермных животных и человека на воздействие пирогенных раздражителей при различных болезнях, выражающуюся перестройкой регулирования температурного гомеостаза организма, направленной на поддержание более высокого, чем в норме, уровня теплосодержания и температуры тела.

4.2. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

В процессе эволюционного развития лихорадочная реакция сложилась, прежде всего, как ответная реакция организма на проникновение в него микроорганизмов и их токсинов. Организм одинаково реагирует повышением температуры тела на внедрение в него разнообразных как микроорганизмов, так и веществ инфекционной и неинфекционной природы.

Известно, что лихорадка может возникнуть и при попадании в организм веществ, не имеющих отношения к инфекции, например, при переливании несовместимой по групповой принадлежности и разной по наличию Rh-фактора крови, при введении белков и липидов с целью парентерального питания. Поскольку лихорадка является типичным симптомом многих этиологически различных болезней, т. е. имеет сходные черты и единый механизм развития у разных го-

мойотермных организмов при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях, процессах, то лихорадка — типовая терморегуляторная реакция в узком смысле слова и типовой патологический процесс — в широком смысле слова. Он наряду с временным повышением температуры тела, вне зависимости от внешней температуры, обычно сопровождается рядом характерных изменений обмена веществ и физиологических функций.

Лихорадка, возникшая и закрепленная естественным отбором в эволюции гомойотермных организмов как реакция всех гуморальных и клеточных систем защиты на инфекционные агенты, как особая терморегуляторная реакция, направленная на поддержание более высокого уровня регулируемой температуры тела, а, соответственно, функциональной активности клеток, органов и тканей системы клеточного и гуморального иммунитета, является в своей основе приспособительной реакцией, повышающей естественную резистентность организма при инфекционных заболеваниях. Вместе с тем, лихорадка может при определенных условиях иметь и патогенное значение для организма. Однако в патологии лихорадка часто предстает как защитно-приспособительная реакция в своем несовершенном виде. Проявления лихорадки, будучи чаще индивидуальной реакцией, а не видовой, зависят как от особенностей этиологического фактора, так и реактивности организма. Особенности этиологического фактора и специфической, и неспецифической реактивности организма определяют своеобразие лихорадочной реакции.

Способность лихорадить возникает филогенетически поздно и лишь у животных с хорошо развитой ЦНС, устойчивой терморегуляцией. Наиболее выражена эта реакция у приматов и в особенности у человека. В онтогенезе того или иного вида животных способность развивать лихорадочную реакцию формируется по-разному в зависимости от степени развития ЦНС, центрального аппарата терморегуляции к моменту рождения. Дети в возрасте 3–4 месяцев реагируют слабой и атипичной лихорадкой, либо лихорадка у них вообще не возникает. Отсутствие лихорадки у детей раннего возраста объясняется тем, что у них еще не созрела физическая терморегуляция.

Непосредственной причиной лихорадки являются пирогенные (жарнесущие, от греч. πυρ — огонь, жар; γενναο — создавать, производить) вещества или пирогены, которые, попадая в организм извне или образуясь внутри него, вызывают перестройку уровня регуляции температурного гомеостаза и повышение температуры тела. К пирогенам относят:

- микробы и вирусы, продукты их распада и жизнедеятельности: эндотоксины, пептидогликаны бактерий, экзотоксины стафилококков и стрептококков, полисахариды дрожжей;
- вещества, становящиеся в организме объектом фагоцитоза или пиноцитоза: аллоантигены, немикробные антигены и т. д.;
- любые вещества и воздействия, повреждающие ткани и вызывающие воспаление.

По происхождению пирогенные вещества подразделяют на экзогенные (инфекционной и неинфекционной природы) и эндогенные (клеточно-тканевые), по

механизму действия — на первичные и вторичные. Первичные пирогены — это факторы этиологические, а вторичные — патогенетические.

Первичные пирогены представляют собой эндотоксины клеточных мембран (их структурные элементы — липополисахариды, белковые вещества и др.) разных грамположительных и грамотрицательных бактерий, различные антигены микробного и немикробного происхождения, различные экзотоксины, выделяемые микроорганизмами. Первичные пирогены могут образовываться и в результате поражения собственных тканей организма: механическом их повреждении (ушибах, разрывах, раздавливании), некрозах (при инфаркте миокарда), асептическом воспалении, гемолизе. Первичные пирогены, проникая или образуясь в организме, лишь инициируют лихорадку, запускают ее. Они оказывают свое действие на центры терморегуляции опосредовано, через образование в организме вторичных пирогенных веществ. И уже вторичные пирогены, которые образуются в собственных клетках организма, действуя на центры терморегуляции, вызывают лихорадку. Образование пирогенных веществ в клетках животных, т. е. вторичных пирогенов, впервые было показано на примере лейкоцитов крови, что и обусловило их название — «лейкоцитарный пироген».

В настоящее время установлено, что вторичные пирогены вырабатывают и моноциты крови, альвеолярные и перитонеальные макрофаги, фиксированные макрофаги печени и селезенки, эндотелиальные клетки сосудов. Образование вторичных пирогенов возможно при действии различных экзо- и эндогенных факторов, вызывающих воспаление, а также при иммунопатологических процессах и аллергических состояниях организма. Эндогенные вторичные пирогены образуются в организме и при действии на лейкоциты крови и тканевые макрофаги комплексов антиген-антитело (при введении сыворотки с лечебной и диагностической целью, переливании крови и других содержащих белок жидкостей), а также некоторых стероидных гормонов (прогестерон). В чистом виде «лейкоцитарный пироген» до сих пор не выделен. В последнее время представления о вторичных пирогенах расширяются и уточняются.

С учетом последних достижений науки в вопросах физиологии и патологии терморегуляции есть мнение, что основным пирогенным началом «лейкоцитарного пирогена», по-видимому, являются освобождаемые лейкоцитами и макрофагами при их стимуляции эндотоксинами (или антигенами) цитокины: ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α .

Установлено, что ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α не имеют видовой пирогенной специфичности и обладают многообразием биологических эффектов. Так ИЛ-1 β и ИЛ-6 участвуют в иммунном ответе, обладают способностью вызывать лейкоцитоз, выработку белков ООФ, миалгию, сонливость, снижение аппетита.

4.3. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

Известно, что первичные пирогены инфекционной и неинфекционной природы сами по себе характерную для лихорадки перестройку системы терморегуляции не вызывают. Через ГЭБ в мозг они не проникают и непосредственного действия на центры терморегуляции не оказывают.

Попадая в организм и оказывая воздействие на интерорецепторы (хеморецепторы сосудов и тканей, от которых по афферентным волокнам в ЦНС идут сигналы о химических сдвигах на периферии), а также изменяя состав и свойства внутренней среды, первичные пирогены нарушают сбалансированность гомеостатических механизмов. Оказавшись в организме, первичные пирогены стимулируют образование и освобождение лейкоцитами и макрофагами цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), лаброцитами, базофилами и тромбоцитами-гистамина и серотонина, под влиянием которых внутренняя среда перестраивает (адаптирует) свой состав, физико-химические и биологические свойства, обеспечивая организму защиту, условия наибольшего благоприятствования в борьбе с опасностью (инфекционное начало, антиген). Организм защищается от эндотоксинов, всевозможных чужеродных ему веществ, проникших в кровь и способных изменить постоянство его внутренней среды, развитием таких защитно-приспособительных реакций как воспаление и лихорадка, повышением сопротивляемости. В условиях действия пирогенов формируются сложные связи между терморегуляторными структурами мозга и эффекторными системами терморегуляции и складываются определенные гуморально-клеточные кооперативные взаимоотношения. В итоге, в ответ на действие пирогенов повышение симпатической активности на начальной стадии лихорадки, сопровождающееся стремительным нарастанием уровня КА в крови, активность симпатoadренальной системы вызывает целый комплекс симпатических реакций: спазм сосудов, повышение АД, учащение сердцебиения, нарастание уровня сахара в крови и т. д. Спазм поверхностных сосудов, приводящий к снижению температуры кожи и слизистых, уменьшению теплоотдачи, вызывает усиление афферентной импульсации от терморекцепторов кожи и слизистых, повышение импульсной активности холодочувствительных нейронов в центрах терморегуляции и к усилению термогенеза.

Одновременно образующиеся и циркулирующие во внутренней среде организма вторичные пирогены (медиаторы лихорадки), сигнализируя в ЦНС через многочисленные хеморецепторы о дискомфорте, надвигающемся неблагополучии в составе и свойствах внутренней среды организма, напряженности гомеостатических механизмов, в то же время определяют особенности восприятия температурных сигналов из внутренней, а возможно и внешней среды, а также их переработку мозгом. Образующиеся БАВ изменяют чувствительность клеток к медиаторам, гормонам, сродство рецепторов к нервным и гуморальным влияниям, а также, наряду с местным регуляторным действием, оказывают влияние на терморегуляторные центры. Загрубляется восприятие теплочувствительными структурами внутренних органов, сосудов повышение температуры крови, внутренней среды организма.

Предполагается, что унесенные кровью и проникшие через ГЭБ «вторичные» пирогены попадают в головной мозг и там действуют непосредственно на нейроны терморегуляторных структур мозга, и, в частности, на терморегуляторные нейроны гипоталамуса — ведущего центра терморегуляции.

Считается, что вторичные пирогены стимулируют синтез клетками гипоталамуса ПГЕ, действие которых через угнетение активности фермента фосфодиэстеразы — фермента, разрушающего цАМФ и лимитирующего его содержание в

клетках, вызывают увеличение в терморегуляторных нейронах количества цАМФ — универсального посредника регуляторных воздействий различных медиаторов, превращающих межклеточные сигналы, поступающие из внутренней среды, во внутриклеточные. В результате изменяется чувствительность терморегуляторных нейронов в центрах терморегуляции к афферентной импульсации от «холодовых» и «тепловых» рецепторов, изменяются пороги чувствительности «холодовых» и «тепловых» нейронов гипоталамической области мозга таким образом, что нормальную температуру крови и нормальную афферентацию от терморекцепторов центр воспринимает как сигналы охлаждения, в результате чего повышается активность холодочувствительных и снижается активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса, включаются механизмы теплорегуляции, направленные на повышение температуры организма. Полагают, что это изменение порогов термочувствительности холодо- и теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса под влиянием пирогенов и определяет на нейрональном уровне смещение вверх «установочного» уровня регулирования температурного гомеостаза при лихорадке. Допускается, что перестройка центров терморегуляции может происходить и без участия пирогенов в результате модулирующего действия медиаторов воспаления, проникающих из крови через ГЭБ и влияющую на нейрональную активность холодо- и теплочувствительных нейронов гипоталамуса, а также в результате, например, функциональных нарушений ЦНС при психических или невротических расстройствах.

Наряду с такими представлениями о механизме действия вторичных пирогенов, в последние годы в термофизиологии складывается мнение, что вторичные пирогены — цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) — достаточно большие гидрофильные пептиды, которые без помощи специальных транспортных систем не могут проникнуть в мозг. Известно, что мозг, ЦНС от чужеродных веществ, случайно попавших в организм или образующихся в нем, защищает ГЭБ. Однако есть участки мозга, которые не защищены или менее защищены ГЭБ, это так называемые «внебарьерные зоны», которые выполняют функции «триггерных» (пусковых) зон. К этим зонам относятся циркумвентрикулярные органы, а также небольшие участки ткани мозга, расположенные на дне 4-го желудочка на крышке Сильвиего водопровода, соединяющего четвертый желудочек с третьим. Считают, что большинство циркулирующих в крови «медиаторов» лихорадки (особенно ПГЕ, кинины и т. д.), попадая в малый круг кровообращения, сразу же инактивируется. Однако оставшееся их небольшое количество изменяет проницаемость ГЭБ как для самих медиаторов, так и, по-видимому, для вторичных пирогенов.

Цркулирующие с кровью цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) стимулируют синтез эндотелиоцитами триггерных зон ПГЕ, которые через эти «внебарьерные зоны» проникают в ликвор. Не исключено, что в спинномозговую жидкость попадают через эти зоны и другие БАВ крови и межтканевой жидкости. Известно, что во время лихорадки в спинномозговой жидкости увеличивается количество ПГЕ. Считается, что именно эти ПГЕ и оказывают действие на терморегуляторные нейроны гипоталамуса. Хорошо известно, что при изменении состава цереброспинальной жидкости изменяется реактивность и возбудимость соприка-

сающихся с ней нервных клеток. Цереброспинальная жидкость через свой состав влияет на их функциональное состояние, активность и деятельность. Есть данные, что ПГЕ ликвора приводят к изменению соотношения в нем концентрации K^+ и Ca^{++} . Коэффициент K^+/Ca^{++} при лихорадке изменяется. То он повышается до 2,5–3,0, то падает до 1,0 и ниже. Обычно в ликворе K^+ больше, чем Ca^{++} , и соотношение этих веществ равно 1,8–2,0 : 1. Как известно, при накоплении K^+ и снижении Ca^{++} возбудимость нервных центров повышается, при их уменьшении — снижается. Не исключено, что ПГЕ, определяя концентрацию Ca^{++} в спинномозговой жидкости, а, соответственно, и степень активности аденилатциклазной системы и содержание цАМФ в терморегуляторных нейронах, могут изменять пороги чувствительности холодо- и теплочувствительных терморегуляторных нейронов гипоталамической области к холодным и тепловым сигналам.

Необходимо отметить, что роль ПГЕ в механизмах лихорадки до конца еще не выяснена. В представлениях о молекулярном уровне пускового механизма лихорадки до сих пор еще немало неясностей и противоречий, подтверждением чему может служить следующий факт. В опытах на животных показано, что антагонисты ПГЕ, при их введении в систему желудочков мозга, блокируют развитие ПГЕ-гипертермии, но не влияют на лихорадку, вызываемую эндотоксинами.

Современные представления о механизмах опосредованного действия вторичных пирогенов на центры терморегуляции отражены на рис. 13.

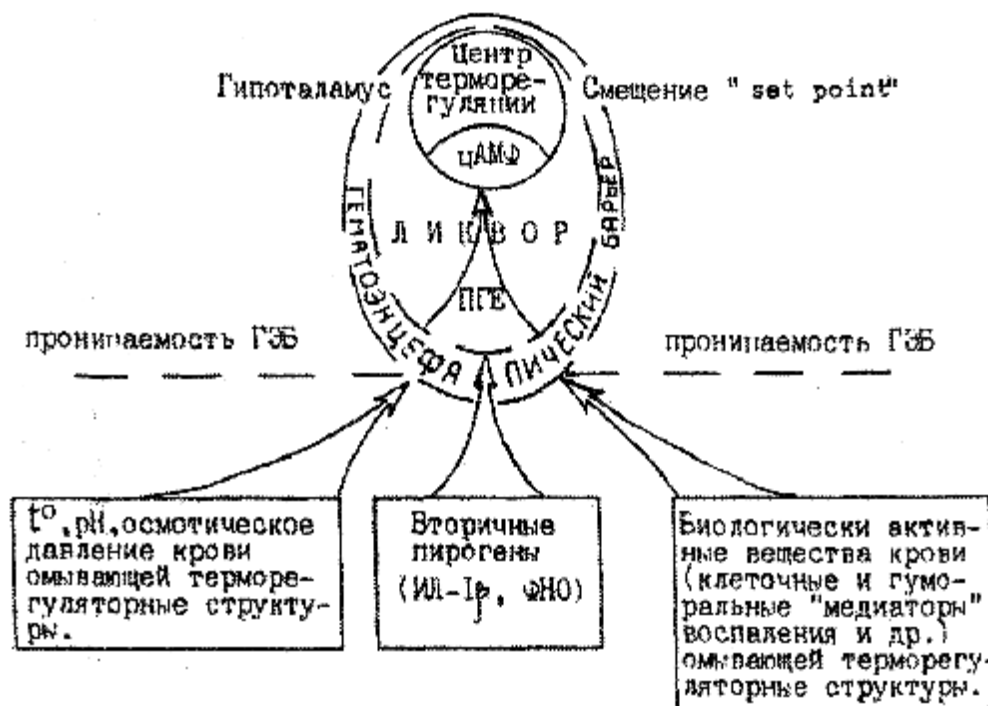


Рис. 13. Механизм действия вторичных пирогенов

Представленную последовательность включения первичных и вторичных пирогенов, гуморальных и клеточных факторов в патогенезе лихорадки следует рассматривать как общую во многом гипотетическую схему, которая может иметь место при лихорадке.

Стадии лихорадки. Изменение теплообмена

В течении подавляющего большинства лихорадочных реакций, в зависимости от изменения теплообмена, можно различить три периода или стадии:

- стадию подъема (повышения) температуры тела (*stadium incrementi*);
- стадию относительного стояния температуры на максимальных значениях (*stadium fastigii*), иногда ее называют стадией «плато», «шатра»;
- стадию спада (понижения) температуры (*stadium decrementi*).

Эти три стадии характеризуются определенным соотношением между процессами образования и отдачи тепла, а также изменениями в органах и системах организма, нарушением различных видов обмена веществ. Продолжительность каждой стадии различна и может длиться от нескольких часов до нескольких дней и даже недель.

Стадия повышения температуры тела (1-я) — обычно кратковременная стадия. Характеризуется быстрым или постепенным подъемом температуры тела, которому предшествуют изменения в нервных центрах, характеризующиеся повышением «установочной точки» центра терморегуляции и выражающиеся объективно в изменении порогов чувствительности терморегуляторных нейронов гипоталамуса к поступающим к ним температурным (холодовым и тепловым) афферентным сигналам. Терморегуляторные нейроны гипоталамической области начинают воспринимать нормальную температуру тела как пониженную. Регуляторные влияния по симпатическим нервам поступают от терморегуляторных структур к эффекторным органам системы терморегуляции. Все это приводит к сужению периферических сосудов (кожи, слизистых), к угнетению потоотделения, испарения и в конечном итоге к резкому ограничению теплоотдачи. Спазм сосудов кожи вызывает понижение теплоотдачи примерно на 70 %. Из-за уменьшения притока крови вследствие спазма поверхностных сосудов температура кожи снижается иногда на несколько градусов. В результате чего афферентация от периферических терморорецепторов воспринимается как сигналы охлаждения и включает механизмы теплорегуляции, направленные на повышение температуры организма. Активируется сократительный термогенез, повышается образование тепла. Понижение температуры кожи является стимулом, рефлекторно вызывающим дрожание. Возникает дрожь, ощущение холода — озноб, появляется бледность, отмечается похолодание кожных покровов — «гусиная кожа». Вследствие повышения мышечного тонуса и сокращения отдельных мышечных групп теплопродукция усиливается. Чем сильнее выражен озноб, тем быстрее развивается лихорадка. Одновременно с сократительным термогенезом увеличивается и несократительный термогенез, т. е. образование тепла в печени, поперечно-полосатой мускулатуре. Дополнительный вклад в увеличение образования тепла, а, следовательно, в ускорение повышения температуры тела в 1-й стадии лихорадки могут вносить пирогенные вещества, обладающие способностью разобщать процессы окисления и фосфорилирования. Таким образом, быстрое повышение температуры в самом начале развития лихорадки происходит вследствие резкого ограничения теплоотдачи и повышения теплообразования.

Наряду с быстрым, возможно и медленное, постепенное повышение температуры тела в 1-ю стадию лихорадки, что имеет место в случае одновременного

повышения теплопродукции и теплоотдачи при условии превышения степени увеличения продукции тепла над его выделением из организма. В этом случае периферические сосуды будут расширены, кожные покровы теплые, розовые, увлажненные (за счет увеличения потоотделения). При медленном нарастании температуры озноба, как правило, не бывает. Не исключены и другие варианты повышения температуры тела в 1-й стадии лихорадки. Повышение температуры тела в 1-ю стадию лихорадки в любом случае отражает перестройку терморегуляции в том смысле, что теплопродукция превышает теплоотдачу. После того, как в 1-й стадии лихорадки в результате перестройки в центрах терморегуляции под влиянием эндогенных пирогенов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), а вероятно, и комплекса других БАВ (ПГЕ, брадикинин и др.) температура тела (а, соответственно, и крови) повысилась до определенных значений, она остается на этих значениях, на этом уровне в течение некоторого времени (часы, дни). Чем определяется и от чего конкретно зависит новый уровень регулируемой температуры тела, до сих пор остается не ясным. Очевидно, что наряду с природой этиологического фактора, решающее значение здесь имеет реактивность организма, особенности возбудимости центров терморегуляции, тепло- и холодочувствительных терморегуляторных нейронов гипоталамической области мозга. Известно, что на один и тот же инфекционный раздражитель лихорадочная реакция у больных может протекать на более высоких или более низких значениях температуры тела. Есть мнение, что кровь, достигнув высоких значений температуры, омывая центры терморегуляции, а также действуя на терморцепторы сосудов и тканей, способствует, по-видимому, пробуждению, включению теплочувствительных терморегуляторных нейронов гипоталамуса и продолговатого мозга, пороги возбудимости которых под влиянием «лейкоцитарного пирогена» (эндогенных пирогенов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в начале 1-й стадии лихорадки повышались, а возбудимость снижалась. Это приводит к смене вазоконстрикции поверхностных сосудов вазодилатацией и, соответственно, к увеличению теплоотдачи и к уравниванию на определенном уровне процессов теплопродукции и теплоотдачи, что способствует дальнейшему повышению температуры тела, а сохранение ее повышенных значений, стадии «плато».

Нельзя исключить, что определенный вклад в перестройку терморегуляции на этом этапе развития лихорадки может внести и снижение интенсивности процессов теплообразования. Повышение температуры тела, крови может приводить к угнетению окислительных процессов в тканях, подтверждением чего может служить уменьшение теплопродукции при перегревании. Такая возможность подтверждается тем, что потребление кислорода при лихорадочных состояниях повышается в период нарастания температуры, а затем оно понижается до или даже ниже нормы.

Стадия относительного стояния температуры на максимальных значениях (2-я стадия), характеризуется установлением баланса между теплопродукцией и теплоотдачей на более высоком, чем у здорового человека, уровне. Этот баланс терморегуляторных процессов обеспечивает удержание повышенной температуры тела. По сравнению с 1-й стадией, теплообразование относительно понижается, теплоотдача относительно возрастает и уравнивается с теплопродукцией

на новом уровне, спазм сосудов кожных покровов прекращается, бледность кожи сменяется гиперемией, кожа теплеет, иногда даже становится горячей на ощупь. Возникает чувство жара. Эти явления сильно варьируют при различных болезнях и различной температуре окружающей среды. При охлаждении или согревании лихорадящих больных терморегуляторные реакции на холод или тепло возникают в этой стадии лихорадки так же быстро, как и у здоровых. Повышение теплопродукции, не связанное с лихорадкой, например, при мышечной работе лихорадящего, столь же быстро компенсируется параллельным увеличением теплоотдачи и практически не влияет на температуру тела. Лихорадящий организм не утрачивает способности активно поддерживать, регулировать вновь установившуюся на повышенном уровне температуру, сопротивляясь внешнему перегреванию и охлаждению. Он, как говорят, живет «по-птичьи», на более высоких значениях температуры тела. Отдача тепла совершается теми же путями, что и в норме, только относительно понижена в отдаче тепла роль потоотделения. Поддержание температуры на повышенном уровне объясняется тем, что под влиянием эндогенных пирогенов меняется установочная точка центра терморегуляции. На этом новом, более высоком уровне возобновляется механизм поддержания постоянства температуры с характерными колебаниями утром и вечером, амплитуда которых гораздо больше, чем в норме. Новый уровень регулируемой температуры, ее колебания в течение суток определяются целым рядом факторов, среди которых решающее значение придается природе и силе этиологического фактора лихорадки (т. е. качеству и количеству экзопирогенов, длительности их нахождения в организме), состоянию организма, его реактивности, функциональному состоянию и степени развития нервной, эндокринной и иммунной систем, чувствительности центров терморегуляции к пирогенам, определяется обменом веществ и интенсивностью окислительных процессов.

В дальнейшем, уменьшение количества пирогенов в организме (гибель микроорганизмов, их фагоцитирование, элиминация антигенов и т. д.), ослабление их действия (в результате снижения содержания, подавления синтеза ИЛ глюкокортикоидами, уровень которых, как и АКГГ в крови и гипоталамусе по механизму обратной связи резко увеличивается под влиянием ИЛ-1 β) приводит к снижению температуры тела, к ослаблению лихорадки. После прекращения действия пирогенов центр терморегуляции приходит в прежнее состояние, «установочная» точка регулируемой температуры возвращается к исходному, нормальному уровню, восстанавливается нормальный температурный гомеостаз.

Стадия снижения температуры (3-я стадия) характеризуется относительным преобладанием теплоотдачи над теплопродукцией. Усиление отдачи тепла происходит вследствие увеличения потоотделения, частого дыхания и расширения периферических сосудов (кожи, слизистых). Вместе с увеличением теплоотдачи наблюдается понижение теплопродукции, которое также способствует падению температуры. В конечном итоге в этой стадии теплопродукция и теплоотдача, а также температура тела возвращаются к норме. Снижение температуры тела до нормы происходит либо быстро (кризис), либо медленно, постепенно (лизис).

При критическом падении температуры обычно наблюдается обильное потоотделение, резкое расширение периферических сосудов, что нередко приводит к падению АД и острой сосудистой недостаточности (коллапс).

Для образности все эти стадии лихорадки и их характерные особенности можно обозначить так: 1-я стадия — озноб, 2-я стадия — жар, 3-я стадия — пот.

На различных этапах лихорадочной реакции в тепловом балансе могут быть заметные колебания, которые во многом определяются не только и даже не столько этиологическим фактором, сколько состоянием организма, его реактивностью, обменом веществ, функциональным состоянием нервной, эндокринной и иммунной систем.

Изменения обмена веществ и функций внутренних органов при лихорадке

В основе повышения температуры тела при лихорадке лежит накопление в теле дополнительного количества тепла (в большей степени за счет увеличения теплопродукции), которое является следствием повышения обмена веществ. Кроме того, само повышение температуры тела влияет на усиление обмена. В то же время немалое влияние на обмен оказывает сам этиологический фактор, особенно инфекционное начало. В этих случаях обмен веществ в организме может быть изменен не только в связи с нарушением теплорегуляции, но и вследствие непосредственного токсического влияния на обмен. Не следует забывать также и голодание, которое в той или иной степени сопутствует лихорадочному процессу, так как при лихорадке люди потребляют и усваивают меньше пищи, чем обычно. В результате в организме при лихорадке возникает комплекс изменений, состоящий из метаболических терморегуляторных реакций (интенсивность окислительных, катаболических процессов в печени, поперечно-полосатой мускулатуре), непосредственных следствий повышения температуры и нарушений, обусловленных конкретными патогенными особенностями этиологического фактора. Вычисление из этого комплекса изменений, обусловленных собственно лихорадочной реакцией, стало возможным лишь в последнее время благодаря накоплению соответствующих данных после целенаправленного изучения указанной проблемы, а также после получения очищенных и практически нетоксичных

пирогенных препаратов. При этом выяснилось, что многие укоренившиеся представления о зависимости от лихорадки ряда нарушений обмена веществ, сформировавшиеся главным образом при наблюдении за лихорадящими инфекционными больными, оказались преувеличенными и неверными.

Известно, что нарушения обмена веществ не одинаковы при лихорадках различного происхождения. Тем не менее, существуют некоторые закономерности расстройств обмена, свойственные лихорадке.

Белковый обмен при лихорадочных состояниях часто характеризуется отрицательным азотистым балансом. Увеличивается выделение с мочой азотистых продуктов, в частности, мочевины, что свидетельствует об увеличении распада белка. Однако параллелизма между усилением катаболизма белков и высотой подъема температуры тела при лихорадочных состояниях не существует. Повышенный распад белка связывают с влиянием на их обмен бактериальных экзо- и эндотоксинов, с голоданием из-за пониженного аппетита и нарушения всасыва-

ния в кишечнике, с развитием воспалительных и дистрофических изменений в тканях.

Обмен углеводов и жиров при лихорадочных состояниях характеризуется значительным уменьшением количества гликогена в печени и развитием гипергликемии, уменьшением жировых запасов и исхуданием, усиленным сгоранием жиров, неполным их окислением, гиперкетонемией, кетонурией. Уменьшение гликогена в печени зависит от лихорадочного состояния, а не голодания, которое всегда в той или иной степени сопровождает инфекционные заболевания. Отмеченные изменения в углеводном и жировом обмене при лихорадке носят преходящий характер и могут быть сведены к минимуму вводимыми извне белками, углеводами и жирами, т. е. рациональной диетой.

Водно-электролитный обмен при лихорадке также изменен. В 1-й стадии лихорадки вследствие повышения АД, прилива крови к внутренним органам, увеличения почечного кровотока отмечается некоторое повышение диуреза. 2-й период лихорадки характеризуется падением диуреза. В тканях происходит задержка воды. Задержка в тканях хлорида натрия, а, следовательно, и воды, в результате усиления секреции альдостерона заметна уже на высоте нарастания температуры. В 3-й стадии лихорадки увеличивается выведение хлоридов, вода покидает ткани, начинает нарастать диурез.

Повышение температуры тела и нарушение обмена веществ при лихорадке вызывает нарушение функции сердца, сосудов, дыхательного и пищеварительного аппарата, почек и ЦНС. Нарушение функции сердечно-сосудистой системы характеризуется изменением ЧСС и сосудистого тонуса. Ритм сердца учащается. Учащение сердечных сокращений находится в зависимости от уровня температуры. Повышение температуры тела на 1 °С вызывает учащение пульса на 8–10 ударов. Учащение ритма зависит не только от температуры тела, но и от степени интоксикации. Следует отметить, что тахикардия при лихорадке бывает не всегда. При ряде инфекционных заболеваний, сопровождающихся выраженной интоксикацией (брюшной и возвратный тиф) на фоне высокой температуры, отмечается брадикардия. Учащение сердечного ритма при лихорадке связывают с раздражением симпатических нервов или параличом блуждающих нервов. Не исключено, что в основе учащения сердечного ритма лежит повышение автоматии водителя сердечного ритма за счет прямого влияния повышенной температуры тела на синусовый узел сердца. Ударный и минутный объем увеличивается. Наряду с увеличением ЧСС при инфекционных лихорадках нередко наблюдаются аритмии, главным образом типа экстрасистол. Экстрасистолы при лихорадке зависят от интоксикации, которая вызывает повышение возбудимости в различных участках проводящей системы. Одновременно с нарушением функции сердца при лихорадке имеет место и изменение сосудистого тонуса. В 1-й период лихорадки наблюдается возбуждение сосудодвигательного центра, вследствие чего наступает спазм кровеносных сосудов и повышение кровяного давления. В период «плато» поверхностные сосуды расширены, наблюдается понижение кровяного давления. В 3-ю стадию лихорадки кровяное давление еще больше снижается, и в некоторых случаях падение кровяного давления может привести к коллапсу.

При лихорадке изменяется также и дыхание, которое имеет важное значение в механизмах теплоотдачи. На 1-й стадии лихорадки дыхание несколько замедляется, затем, при достижении максимальных значений температуры, ЧД увеличивается, дыхание становится более поверхностным. Альвеолярная вентиляция при этом существенно не изменяется.

Что касается системы пищеварения, то при лихорадке понижается секреция слюны, желудочного и кишечного сока, желчи, наблюдается сухость слизистых оболочек рта и языка. Понижение секреторной и моторной функции ЖКТ влечет за собой задержку пищи в кишечнике, ее гниение, образование газов, вследствие чего при лихорадочных заболеваниях нередко наблюдается метеоризм. Из-за повышенного всасывания воды в кишечнике и его атонии довольно частым спутником лихорадочных заболеваний являются запоры. Нарушение функции нервной системы при лихорадке проявляется чувством общей разбитости, усталости, быстрой утомляемостью, головными болями. Нередко лихорадочные инфекционные заболевания сопровождаются потерей сознания, галлюцинациями, бредовыми состояниями. При лихорадке на ЭЭГ отмечается появление медленного альфа-ритма, который обычно наблюдается при торможении функциональной активности коры больших полушарий. Однако расстройства ЦНС, возникающие при ряде лихорадочных состояний инфекционной природы, нельзя объяснить именно влиянием лихорадки, т. к. при других болезнях их может и не быть даже при более высоких значениях температуры тела.

Со стороны эндокринной системы лихорадка проявляется активацией ГГНС. Под действием экзопирогенов увеличивается выброс в кровоток адреналина, гормонов щитовидной железы. Изменения эндокринной регуляции обеспечивают, по-видимому, необходимый уровень обменных процессов и лежат в основе некоторых явлений, сопровождающих лихорадку (гипергликемии и т. д.).

4.4. РАЗНОВИДНОСТИ ЛИХОРАДКИ. ТИПЫ ТЕМПЕРАТУРНЫХ КРИВЫХ

Выраженность лихорадочного процесса определяют по высоте подъема температуры тела. По уровню повышения температуры тела во 2-й стадии различают:

- субфебрильную лихорадку — повышение температуры до 38 °С;
- умеренную (фебрильную) — от 38 °С до 39 °С;
- высокую (пиретическую) — от 39 °С до 41 °С;
- чрезмерную (гиперпиретическую) — температура выше 41 °С.

Гиперпиретическая лихорадка может представлять угрозу для жизни больного, особенно если лихорадочный процесс сопровождается интоксикацией и нарушением функций жизненно важных органов.

Уровень подъема температуры тела при лихорадочном состоянии определяется совокупностью факторов: типом пирогенов, интенсивностью процессов их образования и поступления в кровоток, функциональным состоянием терморегуляторных структур, их чувствительностью к температуре и действию пирогенов, чувствительностью эффекторных органов и систем терморегуляции к

нервным влияниям, поступающим из центров терморегуляции. У детей наиболее часто отмечается высокая и быстро развивающаяся лихорадка. У лиц преклонного возраста и истощенных температура тела повышается постепенно, до невысоких значений или вовсе не повышается. При лихорадочных заболеваниях колебания высокой температуры подчиняются суточному ритму колебаний температуры тела: максимум подъема температуры — 17–19 ч, минимум — 4–6 ч. В некоторых случаях температура тела лихорадочного больного, достигнув определенного уровня, держится в этих пределах длительное время и колеблется в течение дня незначительно. В других ситуациях это колебание превышает 1 °С, иногда колебание между вечерней и утренней температурой значительно больше 1 °С. На основании характера колебания температуры во 2-й стадии выделяют следующие основные типы лихорадки или типы температурных кривых (рис. 14).

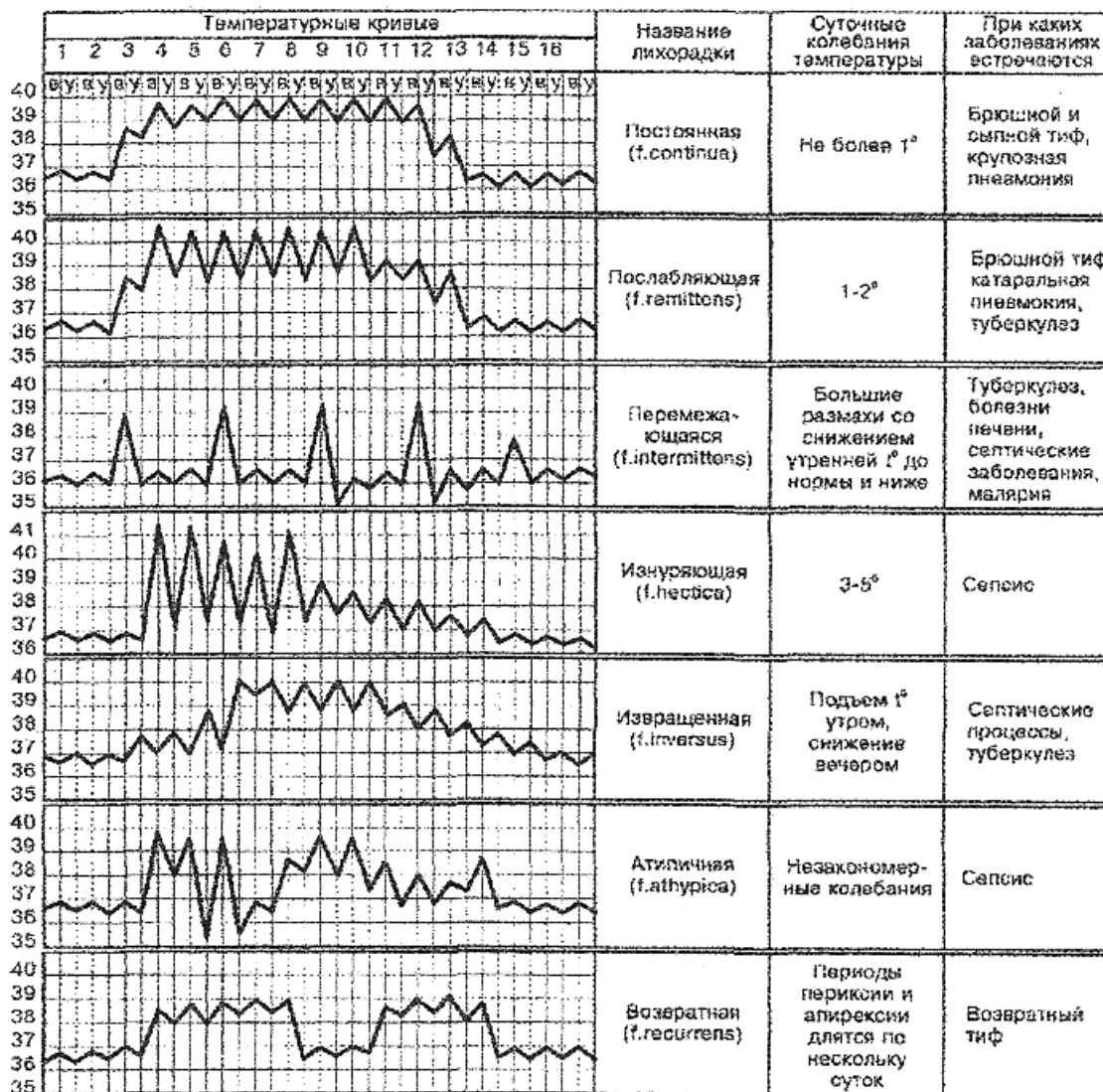


Рис. 14. Основные типы температурных кривых (у — утро; в — вечер)

Постоянный тип лихорадки (febris continua) наблюдается при многих инфекционных заболеваниях (крупозной пневмонии, брюшном и сыпном тифе). Постоянный тип лихорадки характеризуется длительным повышением температуры тела, которая держится довольно устойчиво и колебание между утренним и вечерним измерением не превышает 1 °С. Такой тип лихорадки зависит от массового поступления пирогенных веществ в кровь, которые циркулируют в крови весь период повышенной температуры.

Послабляющий, или ремитирующий, тип лихорадки (febris remittens) наблюдается при катаральных воспалениях лёгких и бронхов, при туберкулезе лёгких, нагноениях. Послабляющий тип лихорадки характеризуется значительными суточными колебаниями температуры (1–2 °С). Эти колебания, однако, не доходят до нормы. Колебания температуры при туберкулезе, нагноениях и т. п. зависят от поступления пирогенных веществ в кровоток. При поступлении значительных количеств пирогенных веществ температура повышается, а после уменьшения поступления снижается.

Перебегающая лихорадка (febris intermittens) встречается при различных формах малярии, болезнях печени, септических состояниях. Характеризуется правильным чередованием кратковременных приступов лихорадки с безлихорадочными периодами — периодами нормальной температуры (апирексии). Перебегающая лихорадка характеризуется быстрым, значительным повышением температуры, которое держится несколько часов, а также быстрым ее падением до нормальных значений. Период апирексии держится около 2 (для 3-дневной лихорадки) или 3 суток (для 4-дневной лихорадки). Затем, через двое или трое суток наблюдается снова повышение температуры с такой же закономерностью.

Изнуряющая лихорадка (febris hectica) характеризуется большими (3 °С и более) подъемами температуры с быстрым ее снижением, иногда повторяющимися 2 или 3 раза в течение суток. Встречается при сепсисе, тяжёлой форме туберкулеза, при наличии каверн и распаде лёгочной ткани. Подъем температуры связывают с обильным всасыванием пирогенных веществ — продуктов микробного происхождения и распада тканей.

Извращенная лихорадка (febris inversa) характеризуется извращением суточного ритма с более высокими подъемами температуры по утрам. Имеет место при септических процессах, туберкулезе.

Атипичная лихорадка (febris atypica) встречается при сепсисе и характеризуется отсутствием определенных закономерностей в колебаниях температуры тела в течение суток.

Возвратная лихорадка (febris recurrens) характеризуется чередованием периодов повышения температуры (пирексии) с периодами нормальной температуры (апирексии), которые длятся по несколько суток. В период приступа, повышение температуры, колебания между вечерним подъемом и утренним падением не превышает 1 °С. Такая температурная кривая характерна для возвратного тифа. Повышение температуры при данном типе лихорадки зависит от поступления спирохет в кровь, а период апирексии связан с исчезновением их из крови.

Указанными типами температурных кривых не исчерпывается их разнообразие. Следует отметить, что хотя температурные кривые в определенной степе-

ни специфичны для разных заболеваний, однако тип температурной кривой зависит как от формы и тяжести заболевания, так и от реактивности организма, которая, в свою очередь, обуславливается конституциональными и возрастными особенностями больного, его иммунным статусом, функциональным состоянием ЦНС и эндокринной системы. Характерные особенности температурных кривых издавна имели диагностическое и прогностическое значение. Типы температурных кривых и сегодня дают врачу информацию о состоянии больного и имеют дифференциально-диагностическое значение. Однако при современных методах лечения заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, в связи с широким применением антибактериальных средств и антибиотиков, врачу не часто приходится видеть типичные формы температурных кривых.

Гипертермии, имеющие черты сходства с лихорадкой

В своей практической деятельности врачи нередко имеют дело с гипертермией, имеющей черты сходства с лихорадкой, однако не связанной, как принято считать на данном этапе развития науки, с действием пирогенов.

К таким гипертермиям относится целый ряд эндогенных гипертермий, которые подразделяются на центрогенные, психогенные и рефлексогенные. Центрогенные гипертермии, имеющие черты сходства с лихорадкой, могут возникать при повреждении различных отделов головного мозга (кровоизлияниях, опухолях, травме, отеке мозга и т. п.). Причиной развития психогенных гипертермий могут быть функциональные нарушения высшей нервной деятельности (невроз, психические расстройства), значительное эмоционально-умственное напряжение; описаны случаи возникновения гипертермии под влиянием гипнотического внушения. Рефлексогенные гипертермии могут наблюдаться при почечнокаменной болезни, желчнокаменной болезни, раздражении брюшины, катетеризации уретры и т. д.

Гиперемии, имеющие черты сходства с лихорадкой, наблюдаются при некоторых эндокринопатиях, особенно при гипертиреозах, а также при использовании различных фармакологических препаратов, в частности, после энтерального или парентерального введения кофеина, эфедрина, метиленового синего, гиперосмолярных растворов и др.

4.5. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ. ПИРОТЕРАПИЯ

У врачей, как и у самих больных, всегда возникает вопрос: является ли лихорадка вредной или полезной. И до недавних пор существовало два непримиримых направления: одни считали лихорадку полезной, а другие — вредной. Этот вопрос является спорным, потому что он решается не диалектически. При лихорадке, как и при других типовых процессах, вредное и полезное сочетается в неразрывной связи. Убедительно показано, что ряд инфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, протекает легче, если вызывать искусственное повышение температуры тела. Повышенная температура тела препятствует размножению многих возбудителей — кокков, спирохет, вирусов. Так, при высоких значениях температуры тела резко тормозится репродукция вируса полиомиелита. При повышении температуры тела становится выше чувствитель-

ность и понижается устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам. Чувствительность микобактерий туберкулеза к действию стрептомицина при 42 °С примерно в 100 раз выше, чем при 37 °С. При лихорадке увеличивается выработка антител, интерферонов, повышается фагоцитарная активность лейкоцитов. В общем, повышение температуры при лихорадочных состояниях активизирует иммунологические реакции и ускоряет очищение организма от микробов. Положительное влияние лихорадки на течение основного заболевания выражается в активации ГГНС, повышающей неспецифическую резистентность организма.

Отсутствие пирогенной реакции или искусственное подавление лихорадки при том или ином заболевании сказывается весьма неблагоприятно на исходе болезни. Клиницисты давно обратили внимание на отрицательные последствия влияния антипиретиков на резистентность организма (при их длительном и интенсивном применении), течение и исход болезни, особенно вирусной этиологии и, в частности, гриппа. Возникающее при этом затяжное течение болезни, частые осложнения не компенсируются улучшением самочувствия больного.

Лихорадка по своей природе — неспецифическая защитно-приспособительная реакция организма. Биологическим доказательством этого положения является то, что если бы она приносила только вред для особей данной популяции, она не могла бы закрепиться в процессе эволюции. Однако, наряду с благоприятным действием повышенной температуры на исход инфекционного заболевания лихорадка и высокая температура способны оказывать в каких-то условиях (в зависимости от характера болезни, от возраста и индивидуальных особенностей больного в различных конкретных ситуациях) вредное, отрицательное действие на организм, хотя привести примеры этому из области инфекционной патологии взрослого человека не так-то легко, как может показаться на первый взгляд. Лихорадка связана с дополнительной нагрузкой на ряд органов, в первую очередь на сердце и сосуды, это приходится учитывать у больных с недостаточностью кровообращения. При сердечной недостаточности лихорадка может стать чрезмерной нагрузкой на сердце. Резкое повышение температуры может вызвать даже смерть. Кроме всего этого, комплекс защитно-приспособительных реакций, активируемый лихорадкой при естественном течении инфекционного процесса, может замаскировать интоксикацию, повреждение жизненно важных органов, что, несомненно, имеет также отрицательное значение. В связи с этим предопределяется необходимость гибкой врачебной тактики в отношении лихорадки: отказ от применения антипиретиков при всех лихорадочных состояниях, конечно, недопустим, но недопустимо и шаблонное подавление лихорадки при любом заболевании. Необходимо помнить, что лихорадка полезна, как полезен огонь, когда он согревает, а не обжигает.

Следовательно, врач, находясь у постели лихорадящего больного, должен сначала решить, что в картине болезни «есть результат повреждения и что результат противодействия организма данному повреждению» (И. П. Павлов), а уж затем разрабатывать, исходя из конкретной ситуации, тактику лечебных мероприятий при лихорадке.

Пиротерапия — лечение искусственно вызванной лихорадкой. Зародилось в середине XIX в. в связи с врачебными наблюдениями о более благоприятном

протекании сифилиса в случаях одновременного заболевания остролихорадочными инфекциями — тифом, рожей, оспой и др. К концу XIX в. накопилось много подобных наблюдений. Так, врач из Одессы А. С. Розенблюм (1876) заметил, что состояние больных сифилисом улучшалось, когда они заболевали возвратным тифом. В дальнейшем венский психиатр Вагнер фон Яуреги (1917) отметил, что заражение больных на поздних стадиях сифилиса возвратным тифом или малярией приводит, как правило, к улучшению их состояния, к наступлению ремиссии, к восстановлению их работоспособности. Все эти наблюдения, подкрепленные большим количеством экспериментальных исследований, послужили отправным путем для последующего развития пиротерапии как лечебного метода. Поскольку предполагалось, что лечебное действие сопутствующих инфекций обусловлено лихорадкой, повышением температуры тела, то и изучение вопросов пиротерапии было направлено, в основном, на разработку способов получения искусственной лихорадки. В настоящее время одним из доступных и широко применяемых способов повышения температуры тела является индукция искусственной лихорадки пирогенными веществами. С этой целью применяют высокоактивные малотоксичные препараты «очищенных» бактериальных пирогенных липополисахаридов, например, пирогенал — препарат, который готовится из микробных тел культуры *Pseudomonas aeruginosa* и *E. typhosa*.

В настоящее время установлено, что препараты бактериальных пирогенов, кроме способности вызывать повышение температуры тела, обладают широким спектром физиологической активности, повышают общую резистентность организма. Повышение резистентности организма идет за счет повышения температуры тела, активации обменных и пластических процессов в клетках и тканях, повышения функциональной активности лейкоцитов и тканевых макрофагов, стимуляции образования антител, образования эндогенных пирогенов и других БАВ.

Учитывая разностороннее физиологическое действие бактериальных пирогенов, их влияние на резистентность и реактивность организма, пиротерапию применяют в целях ускорения репаративных процессов для устранения последствий травматических и воспалительных процессов в ЦНС, травматических повреждений спинного мозга и периферических нервов, ожогов глаз, для рассасывания рубцов, спаек, с целью повышения проницаемости ГЭБ для улучшения доступа лекарственных препаратов, антител в головной мозг, что имеет особо важное значение при лечении сифилиса на поздних стадиях болезни.

Наряду с эффективностью пиротерапии как средства лечения некоторых венерических болезней (гонореи, поздних стадий сифилиса), она применяется для лечения многих неспецифических и специфических воспалительных заболеваний внутренних органов, кожи, костно-суставного аппарата. Хороший результат отмечается при лечении костно-суставного туберкулеза, когда пиротерапия применяется в сочетании со специфическими антимикробными средствами. В последние десятилетия исследуется возможность применения пиротерапии при онкологических заболеваниях, так как установлено опухоленекротизирующее действие ФНО- α , образующегося в организме в значительных количествах при лихорадке такого БАВ, а также, что высокая температура в некоторых случаях повышает чувствительность опухолей к химиотерапии и лучевому воздействию.

4.6. ПРИНЦИПЫ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Лечение лихорадочных состояний строится с учетом требований этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

Этиотропное лечение направлено на устранение и (или) прекращение действия пирогенного агента. С этой целью проводят:

- противомикробную терапию при лихорадках инфекционного генеза (антибиотикотерапию, применение сульфаниламидных препаратов, антисептиков и др. средств) с учетом чувствительности к ним возбудителей;
- прекращение попадания (белоксодержащих веществ, сывороток, вакцин, несовместимой по групповой принадлежности и разной по Rh+ крови) или удаление из организма источника пирогенных агентов (содержимого абсцесса, некротизированной ткани, опухоли).

Патогенетическая терапия имеет целью устранение ключевых факторов патогенеза лихорадки и, как следствие, снижение высокой температуры тела (в результате торможения синтеза и эффектов действия клеточно-тканевых пирогенов — ПГЕ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др.) С этой целью широко применяются блокаторы синтеза ПГ — нестероидные противовоспалительные вещества: вольтарен, индометацин, амидопирин, ибупрофен, парацетамол, аспирин (ацетилсалициловая кислота). В отдельных ситуациях применяются стероидные лекарственные вещества (кортизол, дексаметазон, преднизалон и др.).

Основным показанием для использования лекарственной и нелекарственной терапии, направленной на ослабление лихорадки, считают наличие у больного высокой, особенно гиперпиретической температуры тела, сопровождающейся тяжёлыми субъективными ощущениями, выраженными расстройствами регуляторных (особенно центральных нервных образований) и жизненно важных исполнительных (сердечно-сосудистой и дыхательной) систем, наличие судорог, беременности, бактериального шока и др.

5. ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

5.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Инфекционный процесс (ИП) — типовой патологический процесс, возникающий при взаимодействии макроорганизма с микроорганизмом, который характеризуется закономерно развивающимся в организме человека или животного комплексом патологических и компенсаторно-приспособительных реакций на действие инфекционного агента, лежащих в основе тех или иных инфекционных болезней (ИБ).

По распространенности ИБ (вместе с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями) входят в группу наиболее часто возникающих и устойчиво занимают среди них лидирующее положение.

Параллельно с увеличением доли заболеваний, вызываемых патогенными микроорганизмами, интенсивно увеличиваются ИБ, вызванные условно патогенными бактериями и ранее неизвестными инфекционными возбудителями

(ВИЧ, арбовирусами, прионами и др.). Продолжает расти заболеваемость туберкулезом, гриппом, острыми и хроническими респираторными, кишечными и кожными заболеваниями.

Собственно инфекционная болезнь — это частичное проявление ИП, одна из его форм, а именно — крайняя степень его развития. Взаимодействие возбудителя и макроорганизма необязательно и далеко не всегда приводит к заболеванию. Инфицированность еще не означает, что болезнь развивается.

Основные виды инфекционного процесса

Сепсис — тяжёлая генерализованная форма ИП, обусловленная бурным ростом числа микроорганизмов в крови и других биологических тканях организма.

Септикопиемия — ИП, характеризующийся вторичным развитием гнойных очагов в различных тканях и органах у пациентов с сепсисом.

Бактериемия, вирусемия — вид ИП, характеризующийся наличием в крови бактерий и (или) вирусов без признаков бурного увеличения их числа в ней. Является одним из этапов развития ряда ИП.

Микст-инфекция — ИП, вызванный одновременно двумя и более инфекционными агентами.

Реинфекция — повторное, после выздоровления, возникновение у пациента ИП, вызванного тем же микроорганизмом.

Суперинфекция — повторное инфицирование организма тем же возбудителем до периода выздоровления.

Вторичная инфекция — ИП, развивающийся на фоне уже имеющейся (первичной) ИБ, вызванной другим микроорганизмом.

5.2. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

Организм человека — идеальный объект для роста и размножения микробов. Он обеспечивает достаточно высокую стабильность основных параметров внутренней среды (температуры, электролитного состава, рН и др.) и лёгкую доступность питательных веществ для микроорганизмов.

Возбудителями ИП являются простейшие, бактерии, вирусы, прионы и грибки. ИП, а, соответственно, и ИБ, вызываемые простейшими и гельминтами, относят к паразитарным.

Каждый из вышеуказанных возбудителей ИБ обуславливает специфические черты ИП и в значительной мере определяет его течение и исход. Классическая модель ИП типична для бактериальных инфекций. В отличие от этого, развитие ИП при вирусных инфекциях имеет существенные особенности в связи с тем, что вирусы являются «генетическими паразитами».

Формы взаимодействия, взаимоотношения (симбиоза) макро- и микроорганизма могут быть различными.

Паразитизм — форма антагонизма, при которой микроорганизмы, в основном патогенные, используют макроорганизм как источник питания и объект постоянного или временного обитания.

Мутуализм — форма взаимовыгодного сосуществования непатогенных микроорганизмов и макроорганизма (например, бактерии из группы кишечной микрофлоры и организм).

Комменсализм — форма взаимоотношения условно патогенных микроорганизмов и макроорганизма, при которой жизнедеятельность микробов в макроорганизме не наносит последнему вреда (нормальная микрофлора кишечника, кожи, слизистых оболочек).

Важным свойством микроорганизмов-паразитов является их патогенность — способность вызывать определённую ИБ.

Патогенность, или болезнетворность, является видовым признаком (присущим представителям одного и того же вида возбудителя). Этот признак закреплён в генетической программе микроорганизма и передается по наследству. Наличие этого признака позволяет классифицировать микроорганизмы на патогенные, условнопатогенные и непатогенные (сапрофиты).

Свойство патогенности означает способность микроорганизма:

- проникать в макроорганизм;
- размножаться в нём;
- вызывать ИБ, патогенез которой характерен для данного микроорганизма, паразита.

Мерой патогенности является фенотипическое свойство — вирулентность.

Вирулентность — это степень или мера болезнетворности, присущая конкретному микроорганизму. Она зависит как от его вида и функциональных особенностей, так и от восприимчивости к нему макроорганизма. В процессе жизни вирулентность организма может меняться (как повышаться, так и понижаться).

Факторы патогенности микроорганизмов

Инвазивность — способность микроорганизма к проникновению в ткани и органы макроорганизма и распространению в них.

Факторы распространения обеспечивают или облегчают проникновение возбудителя во внутреннюю среду организма и распространение в ней. К ним относятся: ферменты (гиалуронидаза, коллагеназа, нейраминидаза); жгутики (у холерного вибриона, кишечной палочки, протей); ундулирующая мембрана (у спирохет и некоторых простейших).

Факторы адгезии и колонизации способствуют микроорганизмам, попадающим в организм хозяина, взаимодействовать им со специфическими рецепторами клеток, обеспечивая тем самым возможность паразитирования, размножения и образования колоний. Факторы адгезии (адгезивные молекулы) — поверхностные структуры микробных клеток белковой или полисахаридной природы, которые обеспечивают прочность взаимодействия микробов с определёнными клетками макроорганизма.

Колонизация — образование большого количества однородных микробов (колоний). Этому способствуют также многие экзотоксины.

Факторы защиты микроорганизмов

К факторам защиты возбудителя от бактерицидных механизмов организма хозяина относят: капсулы, механически защищающие микроб от фагоцитирую-

щих клеток макроорганизма (таким свойством обладают возбудители сибирской язвы, туберкулёза); факторы, угнетающие как фагоцитоз, так и иные реакции иммунитета организма хозяина (каталаза, содержащаяся у отдельных штаммов стафилококка, разрушает H_2O_2 и тем самым угнетает процесс переваривания микробов в фагоците; протеаза гидролизует Ig).

Токсигенность — способность микроорганизма к выработке и выделению в биосреды организма различных (экзо- и эндотоксинов).

Токсины — вещества, оказывающие локальное и системное как специфическое, так и неспецифическое повреждающее действие на клеточно-тканевые структуры макроорганизма. Описано более 50 разновидностей бактериальных токсинов. По происхождению их подразделяют на эндогенные (эндотоксины) и экзогенные (экзотоксины).

Эндотоксины являются липополисахаридами (ЛПС). Они относятся к основным структурным компонентам внешней мембраны практически всех грамотрицательных бактерий (в том числе и непатогенных для человека) и попадают во внутреннюю среду организма хозяина в результате их разрушения. Биологическая активность эндотоксина определяется его гидрофобным компонентом — липидом А.

Эндотоксин обладает классическими признаками, характерными для ядов (токсическое действие в минимальных дозах, взаимодействие со специфическими рецепторами, селективность действия, термостабильность и др.).

Механизм действия ЛПС *in vivo* не носит специфического характера. При попадании в организм ЛПС поглощается кровяными и тканевыми фагоцитами (лейкоцитами, макрофагами, купферовскими клетками и др.). Эти клетки активируются, синтезируют и секретируют в окружающую среду значительное количество БАВ липидной и белковой природы: ПГ, ФАТ, ЛТ, ИЛ, ИФ, ФНО- α , КСФ и др. Как в крови, так и на клеточных мембранах эндотоксин взаимодействует с липопротеинсвязывающим белком. На клеточной мембране происходит связывание липопротеинсвязывающего белка с CD14 рецептором. Этот белок выполняет функцию «рецептора-мусорщика», ответственного за удаление молекулы эндотоксина с поверхности клетки с помощью эндоцитоза. Описаны также другие мембранные белки, выполняющие функцию рецептора для ЛПС. Повреждающий эффект ЛПС реализуется при участии ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α и других цитокинов.

Экзотоксины — токсические вещества, выделяемые микроорганизмами в окружающую среду в процессе их жизнедеятельности. В зависимости от объекта воздействия, экзотоксины условно подразделяют на действующие на поверхностные мембраны клеток (цитолемму) и влияющие на внутриклеточные структуры. Действующие на цитолемму мембранотоксины обеспечивают повышение её проницаемости и (или) деструкцию.

К основным мембранотоксинам относят:

- порообразующие ферментные вещества (могут приводить к апоптозу Т-лимфоцитов);
- соединения, оказывающие прямое ферментативное повреждение мембран (нейраминидаза, гиалуронидаза, фосфолипазы, сфингомиелиназы и пр.);

- токсины, оказывающие детергентный эффект на липидный слой мембран (они содержат амфифильные соединения типа лизофосфолипидов).

Влияющие на внутриклеточные структуры токсины имеют две функционально различные части: рецепторную и каталитическую. Каждая из них обеспечивает определённый этап взаимодействия с эукариотической клеткой. Взаимодействие экзотоксинов с клетками протекает в четыре последовательных этапа: связывание с рецептором, интернализация, перемещение в цитозоль, внутриклеточные эффекты.

Эзотоксины обладают исключительно высокой специфичностью действия. Благодаря этому они обеспечивают развитие синдромов, характерных для действия именно данного токсина (ботулизма, столбняка, дифтерии и пр.).

Инфицирующая доза: минимальное количество жизнеспособных возбудителей, необходимых для развития ИП. От величины инфицирующей дозы микроба может зависеть тяжесть течения ИП, а в случае условно-патогенных бактерий — возможность его развития.

Условия возникновения инфекции определяются входными воротами инфекции, путями её распространения в организме, механизмами противоинфекционной резистентности.

Входные ворота инфекции — место проникновения микробов в макроорганизм. Такими воротами могут быть:

- кожные покровы (для возбудителей малярии, сыпного тифа, кожного лейшманиоза);
- слизистые оболочки дыхательных путей (для возбудителей гриппа, кори, скарлатины и др.);
- слизистые оболочки ЖКТ (для возбудителей дизентерии, брюшного тифа);
- слизистая оболочка мочеполовых органов (для возбудителей гонореи, сифилиса и др.);
- стенки кровеносных и (или) лимфатических сосудов, через которые возбудитель поступает в кровь или лимфу (при укусах членистоногих и животных, инъекциях и хирургических вмешательствах).

Входные ворота могут определять нозологическую форму заболевания. Так, внедрение стрептококка в области миндалин вызывает ангину, через кожу — рожу или пиодермию, в области матки — эндометрит.

Пути распространения инфекции по макроорганизму. Описано несколько путей распространения микробов в организме: по межклеточному пространству (благодаря бактериальной гиалуронидазе или дефектам эпителия), по лимфатическим капиллярам (лимфогенно), по кровеносным сосудам (гематогенно), по жидкости серозных полостей и спинномозгового канала.

Большинство микроорганизмов имеет тропность к определённым тканям макроорганизма. Это определяется наличием молекул адгезии у микробов и специфических рецепторов у клеток макроорганизма.

Механизмы противоинфекционной резистентности. Существуют эффективные системы защиты, препятствующие проникновению возбудителей в организм, их размножению и реализации их патогенных эффектов. Особенно велика роль факторов, тормозящих проникновение патогенных или условно-патогенных

бактерий. Ослабление механизмов противoinфекционной резистентности макроорганизма способствуют проникновению микроорганизмов и паразитов в организм, их размножению, колонизации и реализации патогенного действия. Так, в ротовой полости и глотке может быть ослаблена активность лизоцима, протеолитических ферментов слюны, снижаться рН слюны, возникать дисбактериоз. В желудке возможно ослабление кислой среды, активности протеолитических ферментов, перистальтики. В тонкой кишке может быть недостаточное количество желчных кислот, протеолитических ферментов поджелудочной железы и кишечных желез, муцина, а также повреждение слизистой оболочки, нарушение перистальтики. В толстой кишке возможно угнетение сапрофитной микрофлоры, муцина, повреждение слизистой оболочки, расстройства перистальтики, развитие дисбактериоза.

Учитывая наличие защитных факторов макроорганизма, попадание в него инфекционного агента не означает обязательного и тем более немедленного развития ИБ. В зависимости от условий инфицирования и состояния защитных систем, ИП может вообще не развиваться или протекать в форме бактерионосительства. В последнем случае какие-либо системные ответные реакции организма (включая иммунные) не выявляются.

5.3. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе развития ИП ведущую роль играют характер и интенсивность взаимодействия возбудителей инфекций и иммунной системы макроорганизма. Результат этого взаимодействия во многом определяет особенности течения ИП. В классическом варианте защитная роль фагоцитов состоит в поглощении и уничтожении микроорганизмов. Однако возбудители некоторых ИБ обладают резистентностью к эффекторным механизмам фагоцитов и даже способны персистировать в них.

Показано, что при снижении иммунитета (клеточного, гуморального, специфического, неспецифического) усиливается патогенное действие микробов на организм человека. Так, снижение количества и активности только фагоцитов (как макро-, так и микрофагов) способствует возникновению и активизации ИП, особенно его патологических проявлений.

Некоторые микроорганизмы (вирусы герпеса, риккетсии Провацека, туберкулезные микобактерии, микобактерии лепры, бруцеллы, лейшмании, трипаносомы и др.) могут внедряться в макрофаги, там размножаться и повреждать эти клетки.

Многие вирусы способны существенно снижать различные функции полиморфноядерных лейкоцитов в условиях *in vitro* и *in vivo*. В частности, вирусы гепатита В, гриппа, цитомегаловирусы, способные угнетать процессы хемотаксиса, окислительный метаболизм, бактерицидную активность, фагоцитоз гранулоцитов и т. д.

ИП — типовой патологический процесс, основными общими звеньями развития которого являются лихорадка, воспаление, гипоксия, нарушения обмена веществ, а также расстройства функций органов, тканей и их систем. В патогенезе ИП важную роль играют характер, выраженность и длительность воспаления, ли-

хорадки, гипоксии, расстройств метаболизма, функции как исполнительных систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной), так и регуляторных систем (иммунной, эндокринной, нервной).

В условиях ослабления защитно-компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов усиливается повреждающее действие микроорганизмов (их экзо- и эндотоксинов) на метаболизм, структуру и функции различных уровней организации макроорганизма. На фоне ослабления способности макроорганизма локализовать инфекцию происходит ее генерализация, приводящая к выраженным и нарастающим не только местным, но и общим расстройствам различных тканей, органов и систем. Это проявляется развитием микробоносительства (бациллоносительства), увеличением тяжести течения, развитием осложнений, ухудшением исхода ИБ вплоть до гибели больного.

Механизмы защиты макроорганизма

Известно, что развитие ИБ в большинстве случаев сопровождается активацией защитных реакций и механизмов макроорганизма, направленных на обнаружение, уничтожение (или ослабление действия) и удаление возбудителя, а также на восстановление нарушенных инфекцией структурных, метаболических и функциональных процессов.

Механизмы защиты макроорганизма от проникновения в него и жизнедеятельности в нем многообразных патогенных микроорганизмов, способных привести к развитию ИП или ИБ, делят на две группы: неспецифические (направленные против различных микроорганизмов) и специфические (направленные против конкретного макроорганизма).

Неспецифические механизмы защиты макроорганизма. Неспецифическая защита организма-хозяина от разнообразных этиологических факторов ИП или ИБ включает следующие механизмы.

Механические барьеры и бактерицидные факторы кожи и слизистых оболочек, представляют первую линию неспецифической защиты организма от разнообразных микроорганизмов. Большая часть микробов через неповрежденные кожу и слизистые оболочки глаз, воздухоносные пути, пищеварительный тракт (в силу особенностей их строения) не проникает. Протективную роль выполняют также некоторые микроорганизмы кожи и слизистых оболочек. Здоровые кожа и слизистые оболочки обладают бактерицидными свойствами. Это обусловлено наличием на их поверхности секретов, содержащих лизоцим, секреторные IgA и IgM, гликопротеины, жирные кислоты, молочную кислоту. Защитную (бактерицидную и бактериостатическую) роль выполняют также слюна, желудочный и кишечный соки.

Механические барьеры и бактерицидные факторы внутренних барьеров макроорганизма представляют вторую линию неспецифической защиты организма от разных микроорганизмов. Ряд микроорганизмов не проходит через нарушенные гематоэнцефалический, гистогематологический и другие внутренние барьеры, в том числе и через мембраны различных клеток, тканей, органов.

Макро- и микрофаги представляют третью важную линию защиты организма от разных возбудителей.

Макрофаги (моноциты, клетки Купфера, клетки Лангерганса, гистиофаги, альвеолоциты и др.) способны эффективно захватывать и внутриклеточно разрушать различные микробы и поврежденные структуры.

Микрофаги (гранулоциты: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы; эндотелиоциты, клетки микроглии и др.) в меньшей степени, но также способны захватывать и повреждать микробы. В фагоцитах в процессе всех стадий фагоцитоза микробов активизируются как кислородзависимая, так и кислороднезависимая микробицидные системы.

Гуморальные бактерицидные и бактериостатические факторы также представляют важную линию защиты макроорганизма от возбудителей. К ним относят:

- лизоцим (разрушает мураминовую кислоту пептидогликанов стенки грамположительных бактерий и вызывает их осмотический лизис);

- лактоферрин (изменяет метаболизм железа в микробах, нарушает их жизненный цикл и нередко приводит к их гибели);

- β -лизины (они бактерицидны для большинства грамположительных бактерий);

- факторы комплемента (оказывают опсонизирующее действие, активизируют фагоцитоз микробов);

- интерфероны (особенно α и γ) проявляют отчетливую неспецифическую противовирусную активность;

- деятельность микроворсинок железистых клеток слизистой оболочки воздухоносных путей, потовых и сальных желез кожи (выделяют соответствующие секреты: мокроту, пот и сало; способствует удалению из организма определенного количества различных микроорганизмов).

Специфические механизмы защиты макроорганизма осуществляются с участием иммунной системы и служат наиболее эффективными механизмами его защиты при развивающемся ИП.

Общеизвестно, что микробы содержат различные чужеродные антигенные детерминанты, которые здоровая иммунная система макроорганизма не только распознает, но и стремится уничтожить.

В ответ на внедрение микроорганизмов в организм человека формируется иммунный ответ с участием как клеточных, так и гуморальных механизмов. Показано, что в ответ на внедрение микробов, размножающихся в организме хозяина внеклеточно, преимущественно формируется гуморальный иммунный ответ, а на поступление в макроорганизм микробов, размножающихся в нем внутриклеточно, преимущественно развивается клеточный иммунный ответ.

Возникающие в инфицированном организме (при столбняке, дифтерии, газовой гангрене) экзотоксины со временем нейтрализуются образующимися антитоксинами (специфическими антителами). В связи с этим патогенное действие токсинов ослабевает и может исчезать.

При гематогенном распространении вирусов по организму (при кори, полиомиелите, эпидемическом паротите) формируется преимущественно системный гуморальный ответ, а при внутриклеточном размножении вирусов, как и при грибковых заболеваниях, активизируется преимущественно клеточный им-

мунитет. Размножение микробов в месте внедрения (например, при гриппе) запускает механизмы местного иммунитета (с участием IgA),

Доказано, что в ответ на одни инфекционные возбудители может развиваться кратковременный иммунитет, на другие — непродолжительный, на третьи — длительный или пожизненный. Это зависит не только от вида возбудителя, его входных ворот и путей распространения и колонизации, но и от состояния иммунной системы макроорганизма.

5.4. ПЕРИОДЫ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Инфекционный процесс протекает циклично и включает в себя следующие периоды развития.

Инкубационный (скрытый, латентный) период — промежуток времени от момента воздействия этиологического фактора до появления первых клинических симптомов заболевания. В этом периоде происходит размножение и избирательное (соответственно тропизму) накопление возбудителя в определенных органах и тканях, накопление токсинов. Со стороны макроорганизма в инкубационном периоде происходит мобилизация защитных сил организма, его физиологических, гуморальных и клеточных средств защиты, направленных на уничтожение болезнетворных агентов, либо на удаление их из организма.

При каждой ИБ инкубационный период имеет определенную продолжительность, подверженную колебаниям (от нескольких часов до нескольких недель и даже месяцев). Для большинства инфекционных болезней инкубационный период составляет 1–3 недели.

Продромальный период (период предвестников) — отрезок времени от первых признаков болезни до полного проявления ее симптомов. Обычно (но не всегда) не имеет характерных признаков развивающейся ИБ. Его симптомы (недомогание, головная боль, разбитость, расстройства сна, снижение аппетита, иногда небольшое повышение температуры тела) свойственны многим инфекционным заболеваниям, в связи с чем установление диагноза в этом периоде вызывает большие трудности.

При большинстве инфекционных заболеваний продромальный период длится 1–3 дня.

Период разгара (период основных проявлений наиболее характерных и выраженных при данном заболевании клинических, а также морфологических и биохимических симптомов) имеет различную продолжительность — от нескольких дней (корь, грипп) до нескольких недель (брюшной тиф, вирусный гепатит, бруцеллез) и сменяется периодом угасания клинических проявлений и переходом к следующему периоду.

Исход ИП может быть в виде выздоровления (полного или неполного), рецидива, перехода в хроническую форму, смерти.

Период выздоровления (реконвалесценции) — промежуток времени между исчезновением характерных клинических проявлений заболевания и наступлением полного здоровья. В этот период (период максимального развития специфического иммунитета) происходит освобождение организма от возбудителя и ликвидация структурно-функциональных нарушений, возникающих в ходе ИП.

Длительность периода реконвалесценции широко варьирует и зависит от форм болезни, тяжести течения, эффективности терапии и многих других причин.

В случае неполноценности (слабой напряженности) формирующегося иммунитета, не способного обеспечить освобождение организма от возбудителя, ИП может принимать ациклическое течение.

При этом возможны такие варианты:

– обострение (усиление основных проявлений заболевания в периоде их стихания);

– рецидив (возврат основных проявлений заболевания после наступления клинического выздоровления).

От рецидивов следует отличать реинфекции, представляющие собой повторные заболевания той же инфекцией, связанные с повторным поступлением в организм возбудителя того же вида (реинфицирование), обусловленные неполноценностью формируемого иммунитета, которым можно объяснить и переход острой фазы заболевания в хронический процесс, характеризующийся длительным пребыванием возбудителя в организме, рецидивами и обострениями. Однако в случае своевременной и рациональной терапии рецидив заболевания может закончиться полным выздоровлением.

Выздоровление после перенесенного инфекционного заболевания может быть полным, когда все нарушенные функции восстанавливаются, или неполным, если сохраняются остаточные (резидуальные) явления.

5.5. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА И ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

В терапии ИП и ИБ выделяют этиотропный, патогенетический, саногенетический и симптоматический принципы.

Этиотропная терапия направлена на подавление или ослабление жизнедеятельности инфекционного начала, а также на создание благоприятных для жизни макроорганизма условий. Это достигается назначением следующих групп лекарственных препаратов:

– противовирусного действия (соответствующие сыворотки, производные адамантана, ремантадин, интерфероны, ингибиторы транскриптазы и ДНК-полимераз);

– антибактериального действия (соответствующие антибиотики, сульфаниламиды, хинолоны, бактериофаги, иммуноглобулины);

– противогрибкового действия (азолы, фторцитозин, гризеофульвин);

– антипротозойного действия (сульфоны, хинин, метронидазол, хлорохин, сульфаниламиды).

Патогенетическая терапия призвана блокировать основное, ведущие и второстепенные звенья патогенеза ИП. Для этого назначают следующие средства:

– детоксицирующего действия (антитоксические сыворотки, гемодиализ, плазмаферез, плазмозамещающие растворы и др.);

- противовоспалительного действия (ослабляющие процессы альтерации, экссудации, метаболические расстройства, улучшающие процессы микроциркуляции, эмиграции фагоцитов и их фагоцитарную активность);
- иммунотерапевтического действия (введение специфических сывороток, вакцин, интерферонов и др.);
- иммунокорригирующего действия (применение иммуномодуляторов, средств десенсибилизирующего воздействия, фитоадаптогенов: препаратов семейства аралиевых, толокнянковых и др.);
- восстанавливающие нарушенные основные гомеостатические параметры (в том числе КОС, водноэлектролитный баланс, pO_2 , pCO_2 , ОЦК, реологические свойства крови и др.).

Саногенетическая терапия направлена на активизацию защитно-компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов, в том числе на ускорение процессов репаративной регенерации.

Симптоматическая терапия призвана облегчить общее состояние больного, уменьшить или устранить у него различные симптомы ИП, в том числе субъективно негативные ощущения. Для этого, в частности, проводят мероприятия и назначают средства, ослабляющие или ликвидирующие головную и другие виды боли, страх, нарушения сна, аппетита, общую слабость и др. Выбор лечебных средств, их дозировка зависят от состояния и возраста больного, формы течения ИП, сопутствующих заболеваний и осложнений.

6. ГИПОКСИЯ

6.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Один из важнейших элементов гомеостаза высших животных и человека — кислородный гомеостаз. Сущность его заключается в создании и поддержании эволюционно закрепленного оптимального уровня напряжения кислорода в структурах, обеспечивающих освобождение энергии и ее утилизацию. Кислородный гомеостаз создается и поддерживается деятельностью системы обеспечения организма кислородом, включающей внешнее дыхание, кровообращение, кровь, тканевое дыхание, нейрогуморальные регуляторные механизмы.

В нормальных условиях эффективность биологического окисления, соответствует функциональной активности органов и тканей. При нарушении этого соответствия возникает состояние энергетического дефицита, приводящее к разнообразным нарушениям вплоть до гибели ткани. Недостаточное энергетическое обеспечение процессов жизнедеятельности и лежит в основе состояния, называемого гипоксией.

Гипоксия (кислородное голодание, кислородная недостаточность) — типовой патологический процесс, возникающий в результате недостаточности биологического окисления и обусловленной ею энергетической необеспеченности жизненных процессов. Термин «гипоксия» происходит от греч. слова *hupo* — мало, ниже и латинского *oxigenium* — кислород, O_2 .

Гипоксия является патогенетической основой разнообразных патологических состояний и заболеваний. При любом патологическом процессе присутствуют явления гипоксии. В конце любой смертельной болезни, независимо от ее причин, наступает острая гипоксия. Умирание организма всегда сопровождается тотальной гипоксией с развитием гипоксического некробиоза и гибелью клеток.

Кислородное голодание часто является ближайшей причиной расстройств еще и потому, что запасы кислорода у высших организмов ограничены: у человека примерно 2–2,5 л. Этих запасов кислорода даже при условии их полного использования достаточно для существования лишь в течение нескольких минут, но нарушение функций возникает при наличии еще значительного содержания кислорода в крови и тканях.

6.2. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

В зависимости от причин и механизма развития различают следующие виды гипоксий: экзогенные — гипоксическую (гипо- и -нормобарическую) и гипероксическую (гипер- и -нормобарическую) и эндогенные — дыхательную (респираторную); циркуляторную (ишемическую и застойную); гемическую (анемическую и как следствие инактивации гемоглобина); тканевую (при нарушении способности тканей поглощать кислород или при разобщении процессов биологического окисления и фосфорилирования); перегрузочную («гипоксия нагрузки»); субстратную (при дефиците субстратов); смешанную.

Различают также гипоксии:

– по течению — молниеносную (длится несколько десятков секунд); острую (десятки минут); подострую (часы, десятки часов); хроническую (недели, месяцы, годы);

– по распространенности — общую и регионарную;

– по степени тяжести — лёгкую, умеренную, тяжёлую, критическую (смертельную).

Экзогенные гипоксии возникают при изменениях содержания во вдыхаемом воздухе кислорода и (или) общего барометрического давления, сказывающихся на системе обеспечения кислородом.

Гипобарическая форма гипоксической гипоксии развивается при понижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе в условиях разреженной атмосферы. Имеет место при подъеме в горы (горная болезнь) или при полетах на летательных аппаратах (высотная болезнь, болезнь летчиков). Основными факторами, вызывающими при этом патологические сдвиги, являются: 1) понижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе; 2) понижение атмосферного давления (декомпрессия или дизбаризм).

Нормобарическая форма возникает в тех случаях, когда общее барометрическое давление нормальное, но парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе понижено. Возникает главным образом в производственных условиях (работа в шахтах, неполадках в системе кислородного обеспечения кабины лета-

тельного аппарата, на подводных лодках, имеет место также при нахождении в помещениях малого объема в случае большой скученности людей).

Гипербарическая гипероксическая гипоксия возникает в условиях избытка кислорода («голод среди изобилия»). «Лишний» кислород не потребляется в энергетических и пластических целях; угнетает процессы биологического окисления; подавляет тканевое дыхание; является источником свободных радикалов, стимулирующих ПОЛ; вызывает накопление токсических продуктов, а также повреждение лёгочного эпителия, некардиогенный отёк лёгких, снижение потребления кислорода и в конечном счете — нарушение обмена веществ, возникновение судорог, коматозное состояние (осложнения при гипербарической оксигенации).

Нормобарическая гипероксическая гипоксия развивается как осложнение при кислородной терапии, если длительно используются высокие концентрации кислорода, особенно у пожилых людей, поскольку у них с возрастом падает активность антиоксидантной системы.

Дыхательная гипоксия развивается в результате недостаточности газообмена в лёгких в связи с альвеолярной гиповентиляцией, нарушением вентиляционно-перфузионных отношений, с затруднением диффузии кислорода (болезни лёгких, трахеи, бронхов, нарушение функции дыхательного центра; пневмо-, гидро-, гемоторакс; воспаление, эмфизема лёгких, саркоидоз, асбестоз лёгких; механические препятствия для поступления воздуха; локальное запустевание сосудов лёгких, врожденные пороки сердца).

Циркуляторная (сердечно-сосудистая) гипоксия возникает при нарушениях кровообращения, приводящих к недостаточному кровоснабжению органов и тканей. Важнейшим показателем и патогенетической основой ее развития является уменьшение минутного объема крови. Причинами могут быть расстройства сердечной деятельности (инфаркт, кардиосклероз, перегрузка сердца, нарушения электролитного баланса, нейрогуморальной регуляции функции сердца, тампонада сердца, облитерация полости перикарда); гиповолемии (массивная кровопотеря, уменьшение притока венозной крови к сердцу); нарушения сосудистого тонуса, микроциркуляции, повышение вязкости крови и др.

Гемическая (анемическая) гипоксия развивается при уменьшении кислородной емкости крови. Причины: анемия, гидремия; нарушение способности гемоглобина связывать, транспортировать и отдавать тканям кислород, качественные изменения гемоглобина: образование карбоксигемоглобина (отравление окисью углерода), метгемоглобинообразование (действие нитратов, нитритов, мышьяковистого водорода, некоторых токсинов, ряда лекарственных веществ — фенацетина, антипирина и др.), генетически обусловленные аномалии гемоглобина (серповидноклеточная анемия, талассемия).

Тканевая гипоксия бывает первичной и вторичной.

К первичной тканевой (целлюлярной) гипоксии относят состояния, при которых имеет место первичное поражение аппарата клеточного дыхания. Основными патогенетическими факторами являются: снижение активности дыхательных ферментов (цитохромоксидазы при отравлении цианидами), дегидрогеназы (действие больших доз алкоголя, уретана, эфира), снижение синтеза дыхательных ферментов (недостаток рибофлавина, никотиновой кислоты); активация

процессов ПОЛ, ведущая к дестабилизации и декомпозиции мембран митохондрий и лизосом (ионизирующее излучение, дефицит естественных антиоксидантов — рутина, аскорбиновой кислоты, глутатиона, каталазы и др.); разобщение процессов биологического окисления и фосфорилирования, при котором потребление кислорода тканями может возрасть, но значительная часть энергии рассеивается в виде тепла и, несмотря на высокую интенсивность функционирования дыхательной цепи, ресинтез макроэргических соединений не покрывает потребности тканей; в результате возникает относительная недостаточность биологического окисления и ткани оказываются в состоянии гипоксии.

Вторичная тканевая гипоксия может развиваться при всех других видах гипоксий.

Перегрузочная гипоксия возникает при напряженной деятельности органа или ткани, когда функциональные резервы систем транспорта и утилизации кислорода при отсутствии в них патологических изменений оказываются недостаточными для обеспечения резко увеличенной потребности в кислороде. Так, чрезмерная мышечная работа вызывает гипоксию других тканей, развитие общей гипоксии. При перегрузке сердца развивается относительная коронарная недостаточность, локальная гипоксия сердца, вторичная общая циркуляторная гипоксия.

Субстратная гипоксия развивается в тех случаях, когда при адекватной доставке кислорода к органам и тканям, нормальном состоянии мембран и ферментных систем возникает первичный дефицит субстратов, приводящий к нарушению всех звеньев биологического окисления. В большинстве случаев такая гипоксия обусловлена дефицитом в клетках глюкозы (при расстройствах углеводного обмена — СД и др.) или других субстратов (жирных кислот в миокарде), а также тяжёлым голоданием.

Смешанная гипоксия — сочетание различных типов гипоксий. Гипоксия любого типа, достигнув определенной степени, неизбежно вызывает нарушения функции различных органов и систем, участвующих в обеспечении доставки к ним кислорода и его утилизации. Сочетания различных типов гипоксии возможно, в частности, при шоке, отравлении боевыми отравляющими веществами, заболеваниях сердца, коматозных состояниях и др.

Минимальное напряжение кислорода, при котором еще может осуществляться тканевое дыхание, называется критическим. Для артериальной крови оно соответствует 27–33 мм рт. ст., для венозной — 19 мм рт. ст. (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика некоторых видов гипоксии

Вид гипоксии	Изменения газового состава крови
Гипоксическая	Снижение pO_2 в альвеолярном воздухе и артериальной крови (гипоксемия); активация дыхательного центра; усиленное выделение CO_2 и снижение pCO_2 в артериальной крови (гипокапния); последующее снижение возбудимости дыхательного и сердечно-сосудистого центров, присоединение других видов гипоксии
Гипероксическая	Увеличение pO_2 в артериальной крови; снижение скорости транспорта O_2 и скорости потребления O_2 тканями
Дыхательная	Снижение pO_2 в артериальной крови (гипоксемия); повышение pCO_2 в артериальной крови (гиперкапния)

Циркуляторная	Нормальное pO_2 в артериальной крови; снижение объемной скорости кровотока, вследствие чего уменьшается доставка O_2 к тканям; pO_2 в венозной крови понижено, так как ткани усиленно извлекают O_2 из медленно протекающей крови, высокая артериовенозная разница по O_2
Гемическая	Снижение содержания O_2 в артериальной и венозной крови (при анемиях); уменьшение артериовенозной разницы по O_2 при образовании патологических форм гемоглобина
Тканевая	Нормальное pO_2 в артериальной крови, повышенное pO_2 в венозной крови; уменьшение артериовенозной разницы по O_2
Перегрузочная	Увеличение скорости доставки O_2 к тканям, скорости продукции и выделения CO_2 ; потребность тканей в O_2 больше чем поступление; формирование кислородного долга; снижение pO_2 и повышение pCO_2 в венозной крови
Субстратная	Увеличение pO_2 в венозной крови, уменьшение артериовенозной разницы по кислороду

6.3. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

Чувствительность тканей к гипоксии определяется интенсивностью обмена веществ (потребностью тканей в кислороде); мощностью гликолитической системы (способностью вырабатывать энергию без участия кислорода); запасами энергии в виде макроэргических соединений; обеспеченностью субстратами; потенциальной возможностью генетического аппарата обеспечивать пластическое закрепление гиперфункции.

Например, кости, хрящ, сухожилия мало чувствительны к гипоксии и могут сохранять нормальную структуру и жизнеспособность в течение многих часов при полном прекращении снабжения кислородом; скелетные мышцы — 2 ч; миокард — 20–40 мин (также печень и почки). Наиболее чувствительна к кислородному голоданию нервная система. При полном прекращении снабжения кислородом признаки нарушения в коре головного мозга обнаруживаются через 2,5–3 мин, а через 6–8 мин наступает массовая гибель корковых клеток.

Расстройства функций организма особенно ярко проявляются при острой гипобарической гипоксической гипоксии (табл. 3).

Таблица 3

Высотные зоны

Индифферентная зона	1500–2500 м над уровнем моря $P_{атм} = 760–560$ мм рт. ст.; $pO_2 = 159–117$ мм рт. ст. Самочувствие хорошее, функции организма не нарушены
Зона полной компенсации	2500–4000 м над уровнем моря $P_{атм} = 560–460$ мм рт. ст.; $pO_2 = 117–97$ мм рт. ст. Одышка, тахикардия, повышение АД крови. Работоспособность сохраняется за счет увеличения лёгочной вентиляции, МОК, перераспределения крови <i>4000 м над уровнем моря — физиологическая граница, при ее переходе возникают первые симптомы горной болезни</i>
Зона неполной компенсации	4000–5000 м над уровнем моря $P_{атм} = 460–405$ мм рт. ст.; $pO_2 = 97–85$ мм рт. ст. Ухудшение самочувствия, головная боль, бледность кожных покровов. Эйфория, возбуждение, снижение критики, раздражительность, неадекватное поведение, нарушение сна. Снижение работоспособности, нарушение координации движений, изменение почерка. В крови — гипоксемия, снижение

	содержания оксигемоглобина, гипокапния
Зона декомпенсации (критическая)	5000–8000 м над уровнем моря $P_{\text{атм}} = 405\text{--}250$ мм рт. ст.; $pO_2 = 85\text{--}55$ мм рт. ст. Депрессия, вялость, сонливость. Снижение возбудимости дыхательного и сосудодвигательного центров. Периодическое дыхание (Чейна–Стокса, Биота). Невозможность выполнения физической работы. В крови — выраженная гипоксемия, гипокапния, декомпенсированный респираторный алкалоз. Возможна смерть от паралича дыхательного центра, острой сердечной недостаточности
Непереносимая зона	Более 8000 м над уровнем моря $P_{\text{атм}} < 250$ мм рт. ст.; $pO_2 < 55$ мм рт. ст. Потеря сознания, тяжёлые расстройства жизнедеятельности, несовместимые с жизнью. Пребывание без кислородных приборов приводит к летальному исходу

Первые признаки кислородного голодания возникают со стороны ВНД. Они связаны с нарушениями процессов внутреннего торможения. Наблюдаются расстройства сложных аналитико-синтетических функций, возбуждение ЦНС, эйфория, напоминающая лёгкое алкогольное опьянение; появляется ощущение самодовольства и собственной силы, человек становится веселым, поет или кричит; могут быть эмоциональные расстройства; затем развиваются расстройства почерка (рис. 15), пропуски букв, притупление и потеря самокритики, способности реально оценивать события; могут совершаться необдуманные поступки. Через некоторое время первоначальное возбуждение сменяется депрессией, угрюмостью, сварливостью, даже драчливостью или опасными приступами раздражительности.

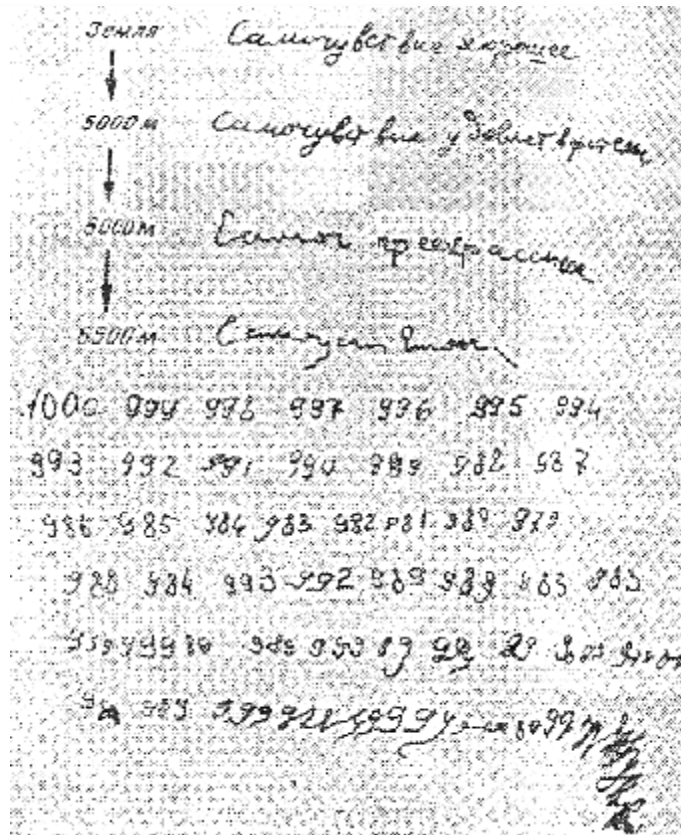


Рис. 15. Нарушение почерка при нарастании высотной гипоксии (по И. Р. Петрову)

Уже на ранних стадиях отмечаются расстройства координации движений (вначале сложных, а затем и простых). Даже умеренная гипоксия сопровождается замедлением принятия решений в сложных ситуациях и удлинением скрытого периода реакции, что наряду с расстройством координации может стать причиной аварий и несчастных случаев в производственных условиях.

С нарастанием острой гипоксии вслед за активацией процесса дыхания нарушаются ритм и равномерность амплитуды дыхательных движений; редкие, короткие дыхательные экскурсии постепенно ослабевают до полного прекращения дыхания. Возникает тахикардия, усиливающаяся параллельно с ослаблением деятельности сердца, затем появляются нитевидный пульс, фибрилляция предсердий и желудочков. Постепенно снижается систолическое давление. Нарушаются пищеварение и функция почек. Снижается температура тела. Возможны судороги, потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание, дефекация.

Универсальным (хотя и неспецифическим) признаком гипоксических состояний, гипоксического повреждения клеток и тканей служит повышение пассивной проницаемости биологических мембран, их дезорганизация. Это ведет к выходу ферментов в межклеточную жидкость и кровь, вызывая тем самым нарушения обмена веществ и вторичную гипоксическую альтерацию тканей.

Изменения в углеводном и энергетическом обмене приводят к дефициту макроэргов, уменьшению содержания АТФ в клетках, усилению процесса гликолиза, снижению содержания гликогена в печени, угнетению процессов его ре-

синтеза. В результате в организме повышается содержание молочной и других органических кислот, в крови — массивные количества недоокисленных продуктов распада. Развивается метаболический ацидоз. Недостаточность окислительных процессов приводит к нарушению обмена липидов и белков. Кроме того, снижается концентрация в крови основных аминокислот, возрастает содержание в тканях аммиака, возникает отрицательный азотистый баланс, развивается гиперкетонемия, резко активизируются процессы ПОЛ. Вследствие нарушения обменных процессов возникают структурно-функциональные изменения, повреждаются клетки, а в последующем развивается гипоксический и свободно радикальный некробиоз, гибнут клетки, в первую очередь нейроны. Описанные изменения характерны для острой и подострой гипоксии.

При молниеносной гипоксии, развивающейся, в частности, при вдыхании азота, метана, гелия без кислорода, синильной кислоты высокой концентрации большая часть клинических изменений отсутствует, так как очень быстро происходит фибрилляция и остановка сердца, полное прекращение жизненно важных функций организма.

При длительной недостаточности кровообращения, дыхания, болезнях крови и др. возникает хроническая некомпенсированная гипоксия, характеризующаяся стойким нарушением окислительных процессов в тканях, общим дискомфортом, понижением работоспособности, одышкой, болями в сердце, головными болями, головокружением. В различных органах развиваются морфологические изменения: обратимые (жировое перерождение в поперечнополосатых мышцах, миокарде, гепатоцитах) или необратимые (очаговые кровоизлияния во внутренние органы и головной мозг, дегенеративные изменения в ЦНС и др.).

Механизмы гипоксического некробиоза

Некробиоз — процесс отмирания клетки, глубокая, частично необратимая стадия повреждения клетки, непосредственно предшествующая ее смерти. Согласно биохимическим критериям, клетка считается погибшей с момента полного прекращения производства ею свободной энергии. Любое воздействие, вызывающее более или менее продолжительное кислородное голодание, ведет к гипоксическому повреждению клетки. На начальном этапе этого процесса снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования в митохондриях. Это обуславливает понижение количества АТФ, возрастание содержания АДФ и АМФ, уменьшение коэффициента $\text{АТФ}/\text{АДФ}+\text{АМФ}$ и в целом — снижение функциональных возможностей клетки. При низком соотношении $\text{АТФ}/\text{АДФ}+\text{АМФ}$ активизируется фермент фосфорфруктокиназа, усиливаются реакции анаэробного гликолиза. Клетка, расходуя гликоген, обеспечивает себя энергией за счет бескислородного распада глюкозы. Запасы гликогена в клетке истощаются. Активизация анаэробного гликолиза вызывает снижение рН цитоплазмы, а прогрессирующий ацидоз — денатурацию белков и ее помутнение. Поскольку фосфорфруктокиназа — кислотоугнетаемый фермент, то в условиях гипоксии ослабляется гликолиз, формируется дефицит АТФ. При значительном дефиците АТФ процессы клеточного повреждения усугубляются. Наиболее энергоемким ферментом клетки является калий-натриевая АТФаза. При дефиците энергии его возможности ограничиваются, и в результате нарушается калий-

натриевый градиент: клетки теряют ионы калия, а вне клеток возникает его избыток — гиперкалиемия. С утратой калий-натриевого градиента уменьшается потенциал покоя клетки, вследствие чего положительный поверхностный заряд, свойственный нормальным клеткам, также уменьшается, и они становятся менее возбудимыми. При этом нарушаются межклеточные взаимодействия, что и происходит при глубокой гипоксии. Следствием повреждения калий-натриевого насоса является проникновение избытка натрия в клетки, ее гипергидратация и набухание, расширение цистерн эндоплазматического ретикулула. Гипергидратации способствует и накопление осмотически активных продуктов разрушения и усиленного катаболизма полимерных клеточных молекул. В механизме гипоксического некробиоза, особенно на глубоких стадиях, ключевую роль играет увеличение содержания ионизированного внутриклеточного кальция, избыток которого токсичен для клетки. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция вначале обусловлено нехваткой энергии для работы кальций-магниевого насоса. При углублении гипоксии кальций попадает в клетку уже через входные кальциевые каналы наружной мембраны, а также массивным потоком из митохондрий, цистерн гладкого эндоплазматического ретикулула и через поврежденные клеточные мембраны. Это приводит к критическому нарастанию его концентрации. При длительно сохраняющемся избытке кальция в цитоплазме активизируются Ca^{++} -зависимые протеиназы, наступает прогрессирующий цитоплазматический протеолиз. В случае необратимого повреждения клетки в митохондрии поступает значительное количество кальция, что приводит к инактивации их ферментов, денатурации белка, к стойкой утрате способности продуцировать АТФ даже при восстановлении притока кислорода или реперфузии. Таким образом, центральным звеном, обуславливающим гибель клеток, является длительное повышение цитоплазматической концентрации ионизированного кальция. Гибели клеток способствуют и активные кислородсодержащие радикалы, образующиеся в большом количестве липоперекиси и гидроперекиси липидов мембран, а также гиперпродуцирование NO. Все это оказывает на данном этапе повреждающее, цитотоксическое действие.

При очень быстром понижении барометрического давления (нарушение герметичности летательных аппаратов, быстрый подъем на высоту) развивается симптомокомплекс декомпрессионной болезни (*дисбаризм*), состоящий из следующих компонентов:

- на высоте 3000–4000 м расширяются газы и относительно увеличивается их давление в замкнутых полостях тела — в придаточных полостях носа, лобных пазухах, полости среднего уха, плевральной полости, в желудочно-кишечном тракте («высотный метеоризм»). Это ведет к раздражению рецепторов данных полостей и вызывает резкие боли («высотные боли»);
- на высоте 9000 м развиваются десатурация (снижение растворимости газов), газовая эмболия, ишемия тканей; мышечно-суставные, загрудинные боли; нарушение зрения, кожный зуд, вегетососудистые и мозговые расстройства, поражение периферических нервов;

- на высоте 19000 м и более возникает процесс «кипения» в тканях и жидких средах при температуре тела, а также высотная тканевая и подкожная эмфизема (появление подкожных вздутий и боль).

6.4. КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

С умеренной гипоксией человек встречается еще во внутриутробном периоде. Периодический дефицит кислорода сопровождает человека и в повседневной жизни. Он возможен во сне, при физической нагрузке, при многих заболеваниях, и в процессе эволюции живые организмы выработали достаточно мощные механизмы приспособления, направленные на поддержание биологического окисления в неблагоприятных условиях.

При действии гипоксического фактора первые изменения в организме связаны с включением реакций, направленных на сохранение гомеостаза (фаза компенсации). Если приспособительные реакции оказываются недостаточными, в организме развиваются структурно-функциональные нарушения (фаза декомпенсации).

Различают реакции, направленные на приспособление к кратковременной острой гипоксии (срочные), и реакции, обеспечивающие устойчивое приспособление к менее выраженной, но длительно существующей или многократно повторяющейся гипоксии (реакции долговременного приспособления).

Срочные реакции осуществляются на базе имеющихся в организме физиологических механизмов и возникают немедленно или вскоре после начала действия гипоксического фактора. Изменение газового состава крови вызывает возбуждение хеморецепторов (в первую очередь синокаротидной зоны, дуги аорты, сосудов малого круга), мощную афферентацию в ЦНС, резко выраженную активацию ретикулярной формации, усиление ее активирующего влияния на жизненно важные центры коры и ствола головного мозга, спинного мозга, активацию симпатoadренальной системы, выброс большого количества КА и включение механизмов мобилизации дыхательного, гемодинамического, эритропоэтического, тканевого резервов.

Дыхательные механизмы проявляются в усилении альвеолярной вентиляции за счет углубления дыхания, учащения дыхательных экскурсий, мобилизации резервных альвеол (компенсаторная одышка), повышении проницаемости альвеокапиллярной мембраны для O_2 и CO_2 .

В условиях тяжёлой гипоксии дыхательный центр может становиться практически ареактивным по отношению к любым внешним регуляторным влияниям, как возбуждающим, так и тормозным. В критических ситуациях происходит переход на автономный максимально экономный для нейронов дыхательного центра режим деятельности по критерию расхода энергии на единицу вентиляции. Компенсаторная гипервентиляция может вызвать гипокапнию, которая в свою очередь компенсируется обменом ионов между плазмой и эритроцитами, усиленным выведением бикарбонатов и основных фосфатов с мочой и др.

Реакции системы кровообращения: учащение, сердечных сокращений, увеличение массы циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо; увеличение венозного притока, ударного и минутного объема сердца, скорости кровотока; происходит перераспределение крови в организме — увеличение

кровообращения мозга и сердца — возрастание объема коронарного и мозгового кровотока (расширение артерий и капилляров) и других жизненно важных органов и уменьшение кровоснабжения мышц, кожи (централизация кровообращения). При глубокой гипоксии сердце может подобно дыхательному центру в значительной степени освободиться от внешней регуляции и перейти на автономную деятельность. Конкретные параметры последней определяются метаболическим статусом и функциональными возможностями проводящей системы, кардиомиоцитов и других структурных компонентов сердца. Функциональная изоляция сердца в условиях тяжелой гипоксии аналогично дыхательной системе является крайней формой адаптации в критическом состоянии, способной в течение некоторого времени поддерживать необходимый для жизни коронарный и мозговой кровотоки. Существенное значение имеет активация симпатoadреналовой системы, вызывающей гиперфункцию сердца, сужение артериол, шунтирование кровотока в органах со сниженной функцией (мышцы, кожа, ЖКТ и др.). Наряду с этим усиливается активность и парасимпатической системы — в миокарде повышается содержание ацетилхолина, который уменьшает чувствительность адренорецепторов, предупреждая возникновение стрессорного перенапряжения и метаболических некрозов миокарда в условиях гипоксии.

Гематогенные механизмы: повышение кислородной емкости крови за счет выхода эритроцитов из синусов костного мозга, а затем и активация эритропоэза, обусловленная усиленным образованием эритропоэтических факторов в почках при их гипоксии; улучшение резервных свойств гемоглобина, позволяющих связывать почти нормальное количество кислорода при снижении его парциального давления в альвеолярном воздухе и в крови, а также отдавать тканям большее количество кислорода даже при умеренном снижении его напряжения в тканевой жидкости, чему способствует развивающийся в тканях ацидоз, при нем оксигемоглобин легче отщепляет кислород. В мышечных органах образуется оксимоглобин, служащий также резервом кислорода.

Тканевые механизмы реализуются на уровне системы утилизации кислорода, синтеза макроэргов и их расходования. Ограничивается активность органов и тканей, непосредственно не участвующих в обеспечении транспорта кислорода, повышается сопряженность процессов окисления и фосфорилирования, усиливается анаэробный синтез АТФ за счет активации гликолиза. В различных тканях возрастает интенсивность процесса продуцирования NO, что ведет к расширению прекапиллярных сосудов, снижению адгезии и агрегации тромбоцитов, активации процесса синтеза стресс-белков, защищающих клетки от повреждения. Важной приспособительной реакцией является активация ГГНС (стресс-синдром), гормоны которой (глюкокортикоиды), стабилизируя мембраны лизосом, снижают повреждающее действие гипоксического фактора, препятствуют развитию гипоксического некробиоза, повышая устойчивость тканей к недостатку кислорода.

Компенсаторные реакции при гипероксической гипоксии направлены на предупреждение возрастания напряжения кислорода в артериальной крови и в тканях — ослабление лёгочной вентиляции и центрального кровообращения, снижение минутного объема дыхания и кровообращения, ЧСС, УОК, уменьше-

ние ОЦК, ее депонирование в паренхиматозных органах; понижение АД; сужение мелких артерий и артериол мозга, сетчатки глаза и почек, наиболее чувствительных как к недостатку, так и к избытку кислорода. Эти реакции в целом удовлетворяют соответствующие потребности тканей в кислороде.

Адаптация к гипоксии и дизадаптация. При многократно повторяющейся кратковременной или постепенно развивающейся и длительно существующей умеренной гипоксии происходит **адаптация** — процесс постепенного повышения устойчивости организма к гипоксии. В результате организм приобретает способность нормально осуществлять различные формы деятельности (вплоть до высших) в таких условиях недостатка кислорода, которые ранее этого «не позволяли». Для адаптации к долговременной гипоксии в организме нет преформированных механизмов, а имеются лишь генетически детерминированные предпосылки, обеспечивающие формирование механизмов долговременного приспособления.

Различают три стадии адаптационного процесса. Первая стадия — аварийная (срочная адаптация) — ранний этап гипоксии. Возникает синдром мобилизации транспортных систем (гипервентиляция лёгких, увеличение минутного объема сердца, повышение АД), направленный на сохранение достаточной эффективности биологического окисления в тканях. Развивается стрессорная реакция (активация симпатико-адреналовой системы и ГГНС, мобилизационных энергетических и пластических ресурсов «в пользу» органов и систем, обеспечивающих срочную адаптацию). Это сочетается с явлениями функциональной недостаточности — анемией, нарушением условно-рефлекторной деятельности, снижением всех видов поведенческой активности, падением веса. Особенности этой стадии заключаются в том, что деятельность организма протекает при полной мобилизации функциональных резервов на пределе физиологических возможностей, но не в полной мере обеспечивает необходимый адаптационный эффект. Если действие агента, вызвавшего реакции срочной адаптации к гипоксии, продолжается или периодически повторяется в течение длительного времени, происходит постепенный переход от срочной к долговременной адаптации, в течение которого организм начинает приобретать повышенную устойчивость к гипоксии.

В случае продолжения или повторения тренирующего действия гипоксии формируется 2-я стадия — стадия экономной и достаточно эффективной устойчивой долговременной адаптации. Она характеризуется высокой поведенческой и трудовой активностью. На этом этапе реализуются адаптационные сдвиги, протекающие на клеточном уровне. При длительной адаптации к гипоксии формируются механизмы долговременного приспособления («системный структурный след»), включающие следующие компоненты:

- активация ГГНС и коры надпочечников;
- увеличение мощности систем захвата и транспорта кислорода: а) гипертрофия и гиперплазия нейронов дыхательного центра, улучшающая регуляцию систем обеспечения кислородом; б) гипертрофия и гиперфункция лёгких, увеличение их дыхательной поверхности, увеличение мощности дыхательной мускулатуры; в) гипертрофия и гиперфункция сердца, увеличение сократительной способности миокарда, возрастание мощности систем энергообеспечения сердца; г) эритроцитоз, увеличение кислородной емкости крови, образование новых

капилляров в мозге и сердце; д) «аэробная трансформация клеток» — закрепленная клеточной наследственностью повышенная способность к поглощению кислорода, обусловленная увеличением числа митохондрий на одну клетку, их активной поверхности и химического сродства к кислороду, увеличением транспорта кислорода из крови в клетки (эпигеномная изменчивость соматических клеток); е) активация функции антиоксидантной к детоксикационной систем.

Эти механизмы обеспечивают достаточное поступление кислорода в организм, несмотря на его дефицит во внешней среде и снабжение тканей кислородом.

Адаптация считается полной, если щелочной резерв уменьшается до такой величины, что рН крови устанавливается в пределах нормы. Если тренирующее гипоксическое воздействие прекращается (сразу или постепенно), адаптация к нему утрачивается, развивается деадаптация. При этом происходит «обратное развитие» тех структурных изменений, которые обеспечивали повышенную устойчивость организма (уменьшение до нормы числа гиперплазированных внутриклеточных структур, гипертрофированные мышцы приобретают обычные размеры и др.). В случае длительно продолжающегося и нарастающего действия гипоксического фактора происходит постепенное истощение адаптационных возможностей организма, может наступить «срыв» долговременной адаптации (дизадаптация) и декомпенсация, сопровождающаяся нарастанием деструктивных изменений в органах и тканях, рядом функциональных нарушений (3-я стадия), проявляющаяся синдромом хронической горной болезни.

Установлено, что в основе увеличения мощности транспортных систем и систем утилизации кислорода при адаптации к гипоксии лежит активация синтеза нуклеиновых кислот и белка. Возникающее при срочной адаптации увеличение функции приводит к внутриклеточной активации синтеза нуклеиновых кислот и белка, в клетке увеличивается скорость транскрипции РНК на структурных генах ДНК, что вызывает увеличение синтеза специфических белков в рибосомах, а в дальнейшем — гиперплазию или гипертрофию клетки. Сигнал для этой активации — определенная степень дефицита макроэргов и соответствующее увеличение потенциала фосфорилирования. Введение животным факторов, угнетающих синтез нуклеиновых кислот и белка, например, актиномицина Д, устраняет эту активацию и делает невозможным развитие адаптационного процесса. Введение ко-факторов синтеза, предшественников нуклеиновых кислот, адаптогенов ускоряет развитие адаптации.

Долговременная адаптация не возникает, если в организме имеются дефекты систем, обеспечивающих приспособление к гипоксии. В этом случае тренировки гипоксическим воздействием выявляют недостаточность определенной системы, имеющиеся нарушения усугубляются, что опасно для организма.

Устойчивость к гипоксии зависит: а) от возраста — по устойчивости к гипоксии различают следующие периоды в жизни человека: период наибольшей устойчивости и наименьшей чувствительности у новорожденных и в ближайшие дни после рождения; период высокой устойчивости и умеренной чувствительности у лиц зрелого возраста; период низкой устойчивости и высокой чувствительности в детском, юношеском, пожилом и старческом возрастах; б) от наследственных особенностей; устойчивость к гипоксии наследственно детерминирована;

в) от состояния ЦНС, гиповита, коры надпочечников. У животных с различными типологическими особенностями высшей нервной деятельности кислородное голодание протекает неодинаково. Искусственно изменяя функциональное состояние нервной и эндокринной систем в эксперименте можно направлять, определять характер течения процесса и его исход. При этом возможно как утяжелить, так и облегчать течение кислородного голодания.

6.5. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Развивающиеся при адаптации к гипоксии увеличение мощности систем транспорта кислорода и ресинтеза АТФ повышают способность людей и животных адаптироваться к другим факторам окружающей среды, например, к физическим нагрузкам. У адаптированных к гипоксии животных установлено увеличение степени сохранения временных связей и ускорение превращения кратковременной памяти в долговременную, стабильную. Это изменение функций мозга является результатом активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в нейронах и глиальных клетках коры головного мозга адаптированных животных. Адаптационные реакции при гипоксии являются неспецифическими и участвуют в процессах приспособления при всех формах кислородного голодания тканей. Однако объем, а также время их инициаций и порядок включения определяются конкретными механизмами, присущими тому или иному виду гипоксического состояния.

Адаптация к гипоксии используется для профилактики и терапии заболеваний, содержащих гипоксический компонент — недостаточности сердца при экспериментальных пороках, некрозах сердца, последствий кровопотери, профилактики нарушения поведения животных в конфликтной ситуации, эпилептиформных судорогах и др.

Устранение или снижение выраженности гипоксических состояний, их терапия базируется на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

Этиотропная терапия включает мероприятия, способы и средства, направленные на ликвидацию и ослабление действия на организм причинных факторов гипоксии. Особенности и эффективность этиотропного лечения зависят от типа, вида и стадии гипоксии. При гипоксии *экзогенного типа* необходимо максимально быстро нормализовать напряжение кислорода во вдыхаемом воздухе за счет нормализации содержания кислорода в нем (проветривание помещений, подача кислорода) или восстановление нормального барометрического давления. При *эндогенной* гипоксии, с одной стороны, устраняют или ослабляют причины, вызвавшие развитие соответствующих заболеваний или патологических процессов, с другой стороны, оптимизируют деятельность газотранспортных систем организма, а также процессы утилизации кислорода тканями. Используется метод гипероксигенации (как нормобарической, так и гипербарической) всего организма.

Патогенетическая терапия направлена на устранение или минимизацию различных звеньев патогенеза гипоксии. Для достижения этой цели используются следующие приемы и методы.

Устранение или снижение степени ацидоза в организме за счет улучшения функционирования кислород-транспортных систем и удаления от тканей недоокисленных продуктов метаболизма путем:

- активизации деятельности систем внешнего дыхания и кровообращения;
- восстановления количества эритроцитов, гемоглобина, ОЦК, реологических свойств крови;
- снижения расхода энергетических субстратов за счет ограничения интенсивности жизнедеятельности организма.

Повышение адаптации и устойчивости тканей к гипоксии путем:

- снижения общего уровня жизнедеятельности, ослабления избыточной активности эндокринной системы;
- стабилизации клеточных мембран, ликвидации дисбаланса ионов и воды;
- специфического вмешательства в процессы биологического окисления посредством применения ряда лекарственных средств (антигипоксантов, антиоксидантов и фитоадаптогенов);

Симптоматическая терапия призвана ликвидировать или уменьшить не только субъективные, тягостные ощущения (усугубляющие состояние пациента), обусловленные гипоксией, но и симптомы, связанные с последствиями эффектов гипоксии на организм. Для этой цели используется большой арсенал лекарственных и нелекарственных методов и средств, устраняющих или снижающих разнообразные второстепенные патологические изменения в организме (анальгетики, транквилизаторы, кардио- и вазотропные лекарственные средства).

7. ИММУНОПАТОЛОГИЯ

7.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Способность организма противостоять внешним воздействиям и сохранять при этом постоянство внутренней среды связана с функционированием как механизмов неспецифической резистентности, так и с возможностью развивать высокоспециализированную форму реакции — иммунный ответ, в формировании которого важную роль играет иммунная система, иммунологическая реактивность организма.

Иммунологическая реактивность — это способность организма отвечать на действие антигена клеточными и гуморальными реакциями, специфичными по отношению к антигену.

Эта способность обусловлена существованием двух видов иммунных клеток: Т-лимфоцитов, которые непосредственно реагируют с антигеном и осуществляют клеточные иммунные реакции, и В-лимфоцитов, превращающихся под действием антигена в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины, ответственные за гуморальные иммунные реакции. Т- и В-лимфоциты несут на своей поверхности специфические рецепторы для распознавания антигенов.

При поступлении антигенных веществ в организм осуществляются:

- презентация и распознавание антигена;
- пролиферация клона Т- и В-лимфоцитов, несущих рецепторы или продуцирующих антитела против поступившего антигена, заканчивающаяся образованием субпопуляций лимфоцитов и антител;
- специфическое взаимодействие субпопуляций Т-лимфоцитов и антител с антигеном;
- образование комплексов антиген – антитело с участием лейкоцитов крови, БАВ, ускоряющих инактивацию антигена в организме;
- формирование иммунной памяти;
- процесс предупреждения и угнетения выработки антител против компонентов собственного организма, т. е. индукция и поддержание иммунной толерантности к своим антигенам.

Клеточный иммунный ответ — ответ организма на антигенный стимул, который организуется мононуклеарными клетками (моноцитами и тканевыми макрофагами) иммунокомпетентной системы, обладающими высокой способностью обнаруживать чужеродные антигены, поглощать их и передавать информацию от них на Т- и В-лимфоциты.

Т-лимфоциты различаются по наличию маркерных антигенов. По способности к различным взаимодействиям с антигеном и другими лимфоцитами выделяют основные субпопуляции Т-лимфоцитов:

- Т-хелперы, помогающие другим Т- и В-лимфоцитам реагировать на антиген;
- Т-регуляторы (супрессоры) — лимфоциты, тормозящие реакцию других лимфоцитов;
- Т-киллеры, индуцирующие апоптоз в клетках-мишенях путем выделения цитотоксических лимфокинов, экспрессии на поверхности рецепторов «смерти» или продукции перфоринов/гранзимов.

Гуморальный иммунный ответ — ответ организма на антигенный стимул, который организуется всеми клетками иммунокомпетентной системы в виде антителообразования. В антигензависимый период В-лимфоциты крови и периферических органов иммунной системы стимулируются антигеном и оседают в В-зонах селезенки и лимфатических узлов (в фолликулах и центрах размножения), где претерпевают бласттрансформацию (из малых лимфоцитов превращаются в большие пролиферирующие, а затем в плазматические клетки). В плазматических клетках синтезируются иммуноглобулины, которые поступают в кровь. У человека образуется пять классов антител (иммуноглобулинов): IgD, IgM, IgG, IgA, IgE. Специфичность достигается соответствием активного центра антитела детерминанте антигена. Благодаря совокупности механизмов, обеспечивающих мутацию и разнообразие переменных участков, их рекомбинацию, организм обладает способностью реагировать на огромное количество разнообразных антигенов.

Высокая эффективность ответа на антиген обеспечивается развитием клеточных и гуморальных иммунных реакций одновременно, а также поликлональностью иммунного ответа на конкретный антиген. Этот эффект объясняется кооперацией макрофагов, Т- и В-лимфоцитов с клетками микроокружения: эндотелий сосудов, клетки стромы (дендритные клетки, тучные клетки, фибробла-

сты, макрофаги и т. д.), которые формируют цитокиновый фон и участвуют в формировании очага воспаления. В качестве медиаторов кооперации при иммуногенезе выступают ИФ- α , β , γ , ФНО- α , хемокины, ИЛ, а также КСФ и факторы роста нервов, эндотелия сосудов.

Реакции киллинга включают: индукцию апоптоза клеток-мишеней Т-киллерами, продукцию цитотоксических цитокинов, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, комплемент-зависимую цитотоксичность.

По отношению к потенциальным антигенам своего организма развивается иммунная толерантность (или специфическая переносимость, ареактивность). Формирование толерантности происходит в течение всей жизни. При этом в результате мутаций генов в организме образуются новые клоны Т- и В-лимфоцитов, в том числе способные реагировать со своими антигенами. В вилочковой железе такие клоны Т-лимфоцитов элиминируются. Запретные клоны В-лимфоцитов, нетолерантные к антигенам своего организма, или тормозятся по типу высокодозовой толерантности, или остаются незаторможенными. Оказалось, что у здоровых людей часть В-лимфоцитов не толерантна к антигенам своего организма. Однако аутоиммунный процесс при этом не возникает, так без Т-хелперов В-лимфоциты не активируются антигеном.

7.2. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Как и любая система организма, иммунная система подвержена развитию в ней нарушений, патологии. Основу иммунопатологии составляет неспособность иммунной системы выполнять присущие ей в норме защитные функции. Патология может касаться различных уровней и звеньев иммунной системы. Нарушения функции иммунной системы могут проявляться в виде гипер-, гиподисфункции, дисфункции, в изменениях толерантности к антигенам.

Гиперфункция иммунной системы может развиваться: при поступлении в организм стимуляторов иммунного ответа; при наследственных изменениях синтеза антител, обуславливающих усиленный иммунный ответ на какой-либо антиген; при нарушении регуляторных влияний внутри иммунной системы, характеризующихся дефицитом торможения. Особое место занимает гиперфункция при развитии опухолей из клеток иммунокомпетентной ткани.

Гиподисфункция иммунной системы проявляется развитием иммунодефицитных состояний.

При **дисфункции иммунной системы** в организме создаются условия для развития аллергии. Дисфункция может развиваться вследствие нарушения дифференцировки или кооперации лимфоцитов и антигенпредставляющих клеток. Так, у лиц со снижением активности Т-хелперов 1 типа имеет место повышенная реакция В-лимфоцитов на антигены и выработка антител класса IgE, что вызывает развитие аллергических реакций (в частности, при бронхиальной астме). Дисфункция иммунной системы иногда сочетается с гиподисфункцией.

К типовым нарушениям иммунологической реактивности относятся:

- иммунодефициты;
- аллергия;

- патологическая толерантность;
- реакция «трансплантат против хозяина».
- аутоиммунные заболевания;

7.3. ИММУНОДЕФИЦИТЫ И ПРИНЦИПЫ ИХ ТЕРАПИИ

Иммунодефициты (ИД) — это изменения иммунного статуса, обусловленные дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа. При ИД снижение функциональной активности основных компонентов иммунной системы ведет к нарушению защиты организма от микробов и проявляется в повышенной инфекционной заболеваемости.

Различают первичные (наследственные) или вторичные (приобретенные) иммунодефицитные состояния.

Первичные ИД связаны с генетическими дефектами в иммунной системе, которые рано или поздно приводят к тем или иным проявлениям иммунологической недостаточности. В зависимости от локализации дефекта в том или ином звене системы иммунитета выделяют следующие первичные ИД.

I. Дефицит гуморального звена иммунитета:

- сцепленная с X-хромосомой а- (гипо-) гаммаглобулинемия (Брутона);
- общая варибельная иммунная недостаточность;
- транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей (медленный иммунологический старт);
- избирательный дефицит иммуноглобулинов.

II. Дефицит клеточного звена иммунитета:

- синдром Ди Джорджи (гипо-, аплазия тимуса);
- хронический генерализованный кандидоз кожи и слизистых оболочек.

III. Комбинированные T- и B-иммунодефициты:

- тяжёлый комбинированный иммунодефицит;
- атаксия — телеангиэктазия (синдром Луи-Бар);
- синдром Вискотга–Олдрича.

IV. Нарушения неспецифической резистентности:

- *дефицит системы фагоцитов* (хронический гранулематоз, синдром Чедиака–Хигаси, синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джоба), дефицит экспрессии молекул адгезии);

– *дефицит системы комплемента* (дефицит факторов системы комплемента, врожденный ангионевротический отёк).

Клиническая картина первичных ИД имеет общие черты:

– рецидивирующие и хронические инфекции дыхательных путей, придаточных пазух носа, кожи, слизистых оболочек, ЖКТ, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, простейшими, грибами, имеющие тенденцию к генерализации, септицемии;

– нарушения в периферической крови: лейкоцитопении, тромбоцитопении, анемии;

– аутоиммунные расстройства: артриты, склеродермия, хронический активный гепатит, тиреоидит;

- иногда ИД сочетаются с аллергическими реакциями в виде экземы, отёка Квинке;
- при ИД чаще встречаются опухоли и лимфопролиферативные заболевания;
- часто ИД сочетаются с пороками развития;
- у больных с ИД могут отмечаться расстройства пищеварения, диарейный синдром, синдром мальабсорбции.

Наряду с общими чертами, клинические проявления отдельных первичных ИД имеют различия, зависящие от поврежденного звена иммунной системы.

Вторичные ИД — это нарушения в иммунной системе, не являющиеся результатом генетических дефектов. Иммунологическая недостаточность развивается вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему.

Вторичные ИД классифицируют:

По скорости развития:

- острый (обусловлен острым инфекционным заболеванием, травмой, интоксикацией и др.);
- хронический (развивается на фоне хронических воспалительных заболеваний, аутоиммунных нарушений, опухолей и т. д.).

По локализации дефекта:

- нарушение клеточного (Т-звена) иммунитета;
- нарушение гуморального (В-звена) иммунитета;
- нарушение системы фагоцитов;
- нарушение системы комплемента;
- комбинированные дефекты.

Этиология и патогенез вторичных ИД. Самые разнообразные по своей природе факторы могут привести к развитию вторичных ИД.

Инфекционные заболевания:

- *вирусные инфекции* (СПИД, корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа, герпес, вирусные гепатиты);
- *бактериальные инфекции* (стафилококковая, пневмококковая, менингококковая, туберкулез, сальмонеллез и др.);
- *протозойные инвазии и гельминтозы* (малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, трихинеллез, аскаридоз и т. д.).

При бактериальных инфекциях экзо- и эндотоксины микроорганизмов способны подавлять фагоцитоз, влиять на внутриклеточные биохимические процессы. Наиболее активное воздействие на иммунную систему оказывают вирусные инфекции. Около 90 % всех вирусных инфекций сопровождается транзиторной иммунодепрессией. Некоторые вирусы могут непосредственно поражать лимфоциты (вирус Эпштейна–Барр, ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция). Важную роль в развитии вторичных ИД при инфекционных заболеваниях играет нарушение механизмов иммунорегуляции.

Нарушения питания:

- *дефицит белка* (голодание, недостаточное содержание в пище, нарушения всасывания, нефротический синдром);
- *дефицит микроэлементов* (железо, цинк, медь, селен);

– *дефицит витаминов* (ретинол, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, фолиевая кислота).

При недостаточном поступлении с пищей белков, витаминов, минеральных веществ может наблюдаться снижение количества лимфоцитов и уровня Ig, нарушение функции Т-лимфоцитов, угнетение фагоцитарной активности.

В частности, дефицит железа приводит к нарушению продукции Т-лимфоцитами лимфокинов, подавлению активности миелопероксидазы нейтрофилов, снижению продукции гидроксильных радикалов и появлению склонности к рецидивирующим инфекциям. Недостаточное поступление в организм цинка приводит к снижению пролиферативной активности лимфоцитов. Этот микроэлемент необходим для нормального функционирования гранулоцитов и НК-клеток. При недостатке меди наблюдается снижение фагоцитарной активности, нейтропения. Дефицит селена и магния может стать причиной снижения уровня иммуноглобулинов.

После устранения дефицита, восстановления пищевого баланса иммунная функция нормализуется.

Травмы и хирургические вмешательства. Тяжёлые травмы и операции протекают со снижением функции иммунной системы. Это связано с нарушением обмена веществ и интоксикацией организма, а отчасти с тем, что во время травм или операций выделяются большие количества гормонов надпочечников, которые угнетают функцию иммунной системы.

Интоксикации. При *эндогенных интоксикациях* (почечная, печёночная недостаточность) циркулирующие токсические вещества вызывают нарушение иммунного ответа. У больных с нефротическим синдромом потеря иммуноглобулинов и белков комплемента увеличивает частоту бактериальных инфекций. Пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе, характеризуются подавлением функций Т-лимфоцитов, угнетением синтеза антител и активности нейтрофилов, нарушением функции рецепторов к Fc-фрагменту IgG. Некоторые из иммунных дефектов объясняются повреждением клеток иммунной системы при прохождении через диализные мембраны. При печёночно-клеточной недостаточности нарушение метаболических процессов приводит к повышению уровня эндогенных глюкокортикоидов. Кроме того, шунтирование крови в обход портальной системы уменьшает фагоцитарные возможности клеток Купфера.

Экзогенные интоксикации, возникающие при действии в организме ксенобиотиков, алкоголя, токсинов биологического происхождения, подавляют функцию иммунной системы.

Иммуноотоксичным действием в отношении людей и животных обладают:

1) *полициклические ароматические углеводороды*:

- бензпирены уменьшают образование антител;
- бензантрацены уменьшают активность цитотоксических Т-лимфоцитов;
- бензол вызывает лимфопению;

2) *полигалогенированные ароматические углеводороды*:

- полихлорированные бифенилы уменьшают активность Т-лимфоцитов;
- полихлорированные дибензофураны и полихлорированные бензодиоксины

подавляют клеточный иммунитет;

- 3) *ароматические амины*:
- бензидин подавляет клеточный иммунитет;
- 4) *ксенобиотики с эффектами эстрогенов*:
- диэтилстильбэстрол подавляет активность НК-клеток и образование АТ;
- 5) *пестициды*:
- хлорорганические соединения (дихлордифенилтрихлорэтан) вызывают лимфопению;
 - фосфорорганические соединения вызывают атрофию вилочковой железы, уменьшают активность Т-лимфоцитов, подавляют образование антител;
 - метилизоцианат подавляет активность Т-лимфоцитов;
- 6) *органические соединения, содержащие металлы*:
- метилированная ртуть угнетает активность системы комплемента;
 - диметилнитрозамин подавляет образование антител;
- 7) *тяжёлые металлы*:
- мышьяк, кадмий, медь, золото, железо, свинец, цинк подавляют кроветворение в костном мозге, вызывают лимфопению;
 - асбест подавляет все виды иммунитета;
- 8) *токсины грибов*:
- охратоксин (продуцируются грибами *Aspergillus ochraceus* и *Penicillium viridicatum*) подавляет образование антител;
 - трихотецены (продуцируются грибами *Fusarium sporotrichiella*) подавляют клеточный и гуморальный иммунитет, вызывают агранулоцитоз.

Действие физических факторов. Ионизирующие, электромагнитные, ультрафиолетовые излучения, высокая и низкая температура способны нарушать функцию иммунной системы и механизмы неспецифической резистентности.

Ионизирующая радиация вызывает нарушение клеточного деления, мутации и активацию апоптоза в клетках иммунной системы, вследствие чего развивается повышенная восприимчивость к инфекциям. Дозозависимое снижение количества циркулирующих в кровотоке лимфоцитов наблюдается в первые сутки после облучения. После ультрафиолетового облучения нарушаются иммунные функции кожи, в частности, угнетается функция дендритных клеток, что повышает восприимчивость к инфекциям.

Побочные эффекты и осложнения лекарственной терапии. Угнетение функции иммунной системы может быть следствием применения химиопрепаратов, цитостатиков, кортикостероидной терапии.

Стрессовые воздействия. При стрессе (психические травмы, физические перегрузки) выделяются большие количества гормонов надпочечников, которые угнетают функцию иммунной системы. Глюкокортикоиды угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, подавляют выработку так называемых «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1, 6 и 8, ФНО- α), которые участвуют в механизмах иммунного ответа.

Злокачественные опухоли, лимфопролиферативные процессы. В механизмах иммуносупрессии при злокачественных новообразованиях имеет значение повышения уровня глюкокортикоидов в крови. Наиболее выраженное сни-

жение иммунитета наблюдается в случае злокачественных заболеваний крови (лейкозы, лимфомы, тимомы, лимфогранулематоз и др.).

Нарушения обмена веществ. При СД снижаются адгезивные и бактерицидные свойства лейкоцитов, нарушается хемотаксис. Недостаточность микроциркуляции при СД приводит к изъязвлению кожных покровов, вследствие чего развивается предрасположенность к грибковым и бактериальным инфекциям.

У людей с ожирением часто наблюдается ИД, преимущественно связанный с нарушением функции Т-лимфоцитов и фагоцитоза, в связи с чем повышена частота грибковых и стрептококковых кожных заболеваний.

Физиологические ИД. Снижение иммунной защиты у людей старческого возраста, беременных женщин и детей связано с возрастными и физиологическими особенностями организма этих категорий людей.

Период новорожденности и младенчество. Иммунная система новорожденного ребёнка еще не сформирована полностью и находится в состоянии супрессии. В этом возрасте основные защитные функции выполняют пассивно приобретенные от матери в эмбриональном периоде сывороточные IgG, часть которых диффундирует из материнского молока в кровоток ребенка из кишечника.

В целом для новорожденных характерна низкая резистентность по отношению к различным бактериям, особенно к условно-патогенной, гноеродной (слабый фагоцитоз), грамотрицательной (низкая активность системы комплемента и антител) микрофлоре. В этот период отмечается опасная тенденция генерализации гнойно-воспалительных инфекций с переходом в сепсис.

Критический период в иммунном статусе ребенка приходится на возраст 3–6 мес. Он характеризуется постепенным ослаблением пассивного гуморального иммунитета из-за уменьшения концентрации материнских иммуноглобулинов, полученных еще в эмбриональном периоде. В это время повышается риск развития инфекций, могут проявляться признаки врожденных ИД, нередко развивается пищевая аллергия. Отставание в развитии иммунной системы отмечено у недоношенных детей.

Беременность. При беременности часто отмечается депрессия клеточного иммунитета, что имеет физиологический смысл, так как снижается вероятность отторжения плода, экспрессирующего отцовские антигены. Одним из факторов иммуносупрессии при беременности может быть прогестерон, который подавляет пролиферацию лимфоцитов *in vitro*. На поздних сроках беременности снижается содержание Т-хелперов, НК-клеток. В связи с этим у беременных повышена частота инфекционных заболеваний, контролируемых клеточным иммунитетом (например, грибковых инфекций).

Старение. Снижение секреторной активности слизистых оболочек, потеря эластичности тканей, вегетативная дисфункция у пожилых людей способствуют увеличению у них частоты инфекций дыхательной и мочеполовой систем. У лиц пожилого возраста при инфекциях слабо выражен лейкоцитоз, фагоцитарная активность обычно снижена, что может приводить к незавершённому фагоцитозу и хроническому инфицированию организма. Ослабление лихорадочной реакций у таких людей связано со снижением продукции провоспалительных цитокинов.

С возрастом увеличивается количество циркулирующих незрелых Т-лимфоцитов, что отражает нарушение тимус-зависимой дифференцировки вследствие инволюции вилочковой железы. У пожилых также снижен Т-клеточный ответ на митогены, аллоантигены и специфические антигены.

По мере старения нарастает титр аутоантител и снижается титр специфических антител. Вакцинация пожилых менее эффективна по сравнению с молодыми. Увеличение частоты злокачественных новообразований при старении связывают с нарушением иммунного надзора.

Общие принципы терапии иммунодефицитов

Лечение определяется этиологией ИД, уровнем повреждения иммунной системы, клиническими проявлениями и должно базироваться на данных иммунологических исследований в динамике.

Основные принципы терапии ИД:

- *устранение причины* возникновения ИД;
- *заместительная терапия*: применение иммуноглобулинов для внутривенного введения. В некоторых случаях (ферментопатии) возможна генотерапия. В тяжёлых случаях оправдана пересадка костного мозга;
- *стимулирующая терапия*: использование препаратов, стимулирующих образование в организме клеток и факторов иммунной защиты (например, КСФ, ИЛ, индукторов ИФ), а также иммуномодуляторов (препаратов, влияющих на регуляцию иммунного ответа);
- *химиотерапия*: применение антибиотиков, противогрибковых, противовирусных препаратов для профилактики и лечения инфекционных осложнений.

7.4. АЛЛЕРГИЯ

Аллергия — патологически повышенная специфическая чувствительность организма к веществам с антигенными свойствами, проявляющаяся качественно измененной реактивностью и характеризующаяся комплексом нарушений, возникающих при гуморальных и клеточных иммунных реакциях. Это чрезмерное или неадекватное проявление реакций приобретенного иммунитета также называют гиперчувствительностью.

Этиология. Причиной аллергии могут быть самые различные вещества с антигенными свойствами (аллергены). Аллергены разделяют на экзо- и эндогенные.

Экзогенные аллергены:

- инфекционные (бактерии, вирусы, грибы);
- пыльцевые (пыльца растений, пух тополя, одуванчик, амброзия, хлопок);
- бытовые (домашняя и библиотечная пыль, продукты жизнедеятельности домашнего клеща);
- пищевые продукты (коровье молоко, куриные яйца, шоколад, цитрусовые, земляника, рыба, крабы, омары, злаковые);
- лекарственные препараты (лечебные сыворотки, антибиотики);
- химические вещества.

Эндогенные аллергены:

- естественные (первичные): хрусталик и сетчатка глаза, ткани нервной системы, щитовидной железы, мужских половых желез;
- вторичные (приобретенные), индуцированные из собственных тканей под влиянием повреждений или связанные с действием на клетку микроорганизмов (например, комплекс вирус + клетка).

Аллергенами могут быть полные антигены и неполные — гаптены. Неполные антигены вызывают аллергию, соединяясь с макромолекулами или клетками организма.

Аллергия может развиваться при воздействии на организм физических факторов и веществ, которые не являются антигенами, а только факторами, вызывающими появление антигенов. В данном случае физические факторы (тепло, холод, радиация) и химические вещества индуцируют в организме образование аллергенов из молекул организма путем демаскирования скрытых антигенных детерминант или образования новых антигенных детерминант в результате денатурации молекул.

По классификации, предложенной R. A. Cooke (1930), в зависимости от времени появления реакции после контакта с аллергеном, различают аллергические реакции немедленного типа (**гиперчувствительность немедленного типа — ГНТ**) и аллергические реакции замедленного типа (**гиперчувствительность замедленного типа — ГЗТ**). В первом случае реакция развивается в течение 15–30 мин, во втором время появления симптомов варьирует от нескольких часов до 1–2 суток. Эта классификация существует и в настоящее время, однако она не отображает всего многообразия проявлений аллергии.

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

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

Сенсibilизация бывает активной и пассивной. Активная сенсibilизация развивается при иммунизации антигеном, когда в ответ включается собственная иммунная система. Механизмы активной сенсibilизации включают:

- распознавание антигена, кооперацию макрофагов с Т- и В-лимфоцитами, выработку плазматическими клетками гуморальных антител (иммуноглобулинов) или образование сенсibilизированных лимфоцитов (Т-эффекторов);
- распределение антител (IgE) в организме и фиксацию на клетках-мишенях (тучных клетках и базофильных гранулоцитах) или взаимодействие иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) либо Т-эффекторов с антигенами, если к моменту развития сенсibilизации они еще присутствуют в организме.

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

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

Патохимическая стадия заключается в образовании или активации БАВ, которое начинается уже с момента соединения антигена с антителом.

Патофизиологическая стадия или стадия функциональных и структурных нарушений характеризуется структурными и функциональными нарушениями со стороны органов и систем организма, которые определяют проявления аллергии.

Кумбс и Джелл (1968) описали 4 типа аллергических реакций, в последнее время ряд авторов указывает на существование реакций 5-го типа.

7.4.1. ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И ПРИНЦИПЫ ИХ ТЕРАПИИ

Тип I — реактивный (анафилактический, медиаторный).

Иммунная стадия. Первое проникновение в организм антигена (аллергена) вызывает синтез антител IgE (реактивных), которые сорбируются на мембранах базофилов (тучных клеток). При повторном попадании специфического аллергена в организм, он связывается с IgE на мембране базофила (тучной клетки), что приводит к дегрануляции этих клеток с высвобождением БАВ.

Патохимическая стадия. В результате дегрануляции базофилов (тучных клеток) высвобождаются: гистамин, серотонин, гепарин, хемотаксические факторы, ферменты (триптаза, пероксидаза, кислые гидролазы). Выделение БАВ приводит к увеличению проницаемости сосудов, усиливает хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов. Наряду с высвобождением БАВ активируются калликреин-кининовая, цикло- и липооксигеназная системы, образуются в количествах, превышающих физиологические значения: ЛТ, ПГ, ФАТ, тромбоксан. Включение гемокоагуляционных механизмов и образование тромбов микрососудистого ложа локализует очаг проникновения аллергена в организм. Действие БАВ сопровождается разрушением эпителия, развитием отёка и серозного воспаления, гиперсекрецией слизи, сокращением бронхов.

К этому типу реакций относят анафилактические и атопические. Общая анафилаксия имеет место при анафилактическом шоке. К атопическим реакциям относятся: крапивница, отёк Квинке, атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит.

Тип II — цитотоксический.

Иммунная стадия. При гиперчувствительности II типа повреждение клеток-мишеней обусловлено взаимодействием антител с антигенами, которые являются компонентами клетки или сорбированы на ней. Аллергическая реакция начинается в результате прямого повреждающего действия на клетки антител (IgM и IgG). Образовавшиеся комплексы антиген-антитело активируют систему комплемента и эффекторные клетки (нейтрофилы, макрофаги).

Патохимическая стадия. Активация системы комплемента под влиянием компонентов системы C3a и C5a сопровождается опсонизацией, высвобождением

ем гистамина, образованием кининов и приводит к повышению фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, выделению лизосомальных ферментов, образованию супероксидного анион-радикала, синглетного кислорода, к активации ПОЛ и повреждению клеточных мембран.

В качестве примеров аллергических реакций II типа можно привести аутоиммунную гемолитическую анемию, синдром Лайела (эпидермальный некролиз), гемолиз эритроцитов при переливании несовместимой крови.

Тип III — иммунокомплексный.

Иммунная стадия. Образование комплекса антиген-антитело происходит в крови и межклеточной жидкости. Роль преципитирующих антител выполняют IgM и IgG. Микропреципитаты сосредотачиваются вокруг сосудов и в сосудистой стенке. Иммунные комплексы активируют систему комплемента, выработку БАВ, хемотаксис и фагоцитоз, и в конечном итоге формирование лейкоцитарного инфильтрата. Гиперчувствительность III типа развивается при образовании большого количества иммунных комплексов или при нарушении их элиминации ретикулоэндотелиальной системой.

Патохимическая стадия. Циркулирующий иммунный комплекс, при его фиксации в микроциркуляторном русле, приводит к активации системы комплемента, микро- и макрофагов крови и тканей, высвобождению последними лизосомальных ферментов, цитокинов, серотонина, кининов, супероксидных радикалов, повреждению эндотелия и к агрегации тромбоцитов. Нарушение микроциркуляции усиливает повреждение ткани, вплоть до некроза.

Примерами реакций III типа являются сывороточная болезнь, гломеруло-нефрит, системная красная волчанка.

Важную роль в механизмах развития аллергии и иммунного воспаления имеют следующие процессы.

Дегрануляция тканевых базофилов (на которых сорбированы IgE) происходит при присоединении к иммуноглобулинам антигена. При этом выделяются две группы БАВ:

- синтезируемые заранее — гистамин, гепарин, серотонин, факторы хемотаксиса, различные ферменты (протеазы, кислые гидролазы и др.);
- образуемые в процессе дегрануляции из фосфолипидных компонентов мембраны — ЛТ, ПГ, тромбоксаны, ФАТ, а также образующиеся при активации калликреин-кининовой системы каллидин и брадикинин.

Гистамин (через рецепторы H_1) и **серотонин** повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки, боль, зуд, жжение. В то же время действие гистамина на рецепторы типа H_2 вызывает противоположный эффект.

Гепарин препятствует свертыванию крови, тормозит выработку антител, хемотаксис.

Широким спектром биологических эффектов обладают эйкозаноиды (ПГ, тромбоксаны, ЛТ и др.), которые являются продуктами перекисного окисления арахидоновой кислоты.

Лейкотриены C_4 , D_4 , V_4 являются мощными бронхоконстрикторами, стимулируют хемотаксис, повышают проницаемость микрососудов, экссудацию

плазмы и секрецию слизи в дыхательных путях. Лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 образуют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии (МРС-А). Из тромбоксанов наиболее известен тромбоксан A_2 , который обладает сильным сосудосуживающим эффектом, вызывает сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей.

Простагландины обладают разнообразными биологическими эффектами: простагландин $F_{2\alpha}$ вызывает сужение сосудов, спазм гладкой мускулатуры бронхов, в то же время ПГЕ являются вазодилататорами, повышают проницаемость сосудов, вызывают расслабление бронхов.

ФАТ повышает сосудистую проницаемость, вызывает бронхоспазм, способствует продукции активных форм кислорода и эйкозаноидов.

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

Активация системы комплемента. Активный комплемент обладает ферментной активностью, способностью повреждать мембраны микроорганизмов и тканевых клеток, вызывая при этом освобождение новых БАВ, способностью активировать фагоцитоз, протеолитические ферменты крови, фактор Хагемана, дегрануляцию тканевых базофилов, продукцию ИЛ. Часть фракций комплемента — $C3a$ и $C5a$ — являются анафилотоксинами, которые вызывают дегрануляцию базофилов и тучных клеток, стимулируют хемотаксис, секрецию протеолитических ферментов. Их действие сопровождается увеличением проницаемости сосудов и сокращением гладкой мускулатуры.

Активация фактора Хагемана. Активированный фактор Хагемана (ХIIa) активирует свертывающую систему крови, систему комплемента и протеолитические ферменты крови.

Активация протеолитических ферментов крови (трипсиногена, профибринолизина, калликреиногена, кислых гидролаз) проявляется в протеолизе белков плазмы крови, образовании БАВ и их предшественников, в повреждающем действии на клетки, разрушении фибрина, угнетении процессов свертывания крови.

Активация и освобождение протеолитических ферментов тканей — катепсинов и тканевой гиалуронидазы.

Накопление продуктов разрушения клеток крови и тканей.

В организме существуют механизмы защиты органов-мишеней от действия БАВ:

– *угнетение секреции БАВ*: цАМФ тормозит дегрануляцию тканевых базофилов; кортизон ингибирует образование лизосомальных ферментов. Гистамин через рецепторы H_2 тормозит активность Т-киллеров, секрецию лимфоцитами лимфокинов;

– *действие ингибиторов процессов образования БАВ*: ингибирование всех протеолитических ферментов крови — трипсина, фибринолизина, калликреина, системы комплемента. α_2 -Макроглобулин — ингибитор протеолитических ферментов лизосом лейкоцитов и кининовой системы; α_1 -антитрипсин — ингибитор трипсина и хемотрипсина; антитромбин III и α_2 -антиплазмин ингибируют протеолитические ферменты крови, тормозя системы коагуляции, фибринолиза и комплемента. Имеются ингибиторы продукции эйкозаноидов. Липомодулин ин-

гибирует фосфолипазу А, освобождающую арахидоновую кислоту из липидов мембран. Ингибитором широкого спектра действия является гепарин;

– *инактивация и разрушение БАВ* осуществляется ферментами соответствующей специфичности: гистаминаза, холинэстераза, карбоксипептидазы, протеазы; ферменты разрушения всех эйкозаноидов. Ферменты антиоксидантной защиты — супероксиддисмутаза (внутриклеточный фермент) и церулоплазмин (в крови и межклеточной жидкости) — инактивируют супероксидный анион $O_2^{\bullet -}$, являющийся опасным окислителем;

Особое место в системах инактивации и разрушения БАВ занимают эозинофилы, выделяющие гистаминазу, арилсульфатазу, «большой белок эозинофилов», с помощью которого они инактивируют разнообразные вещества.

– *защита клеток-мишеней от действия БАВ* с помощью контррегуляторных гормонов-антагонистов БАВ (адреналина, кортизола).

Интенсивность выработки БАВ зависит от количества образующихся комплексов антиген-антитело, от состояния и наследственно обусловленных возможностей систем, вырабатывающих БАВ.

О наличии механизмов инактивации БАВ свидетельствует то, что аллергическая реакция в организме развивается тогда, когда выработка БАВ под действием комплексов антиген-антитело превышает возможности систем обезвреживания и защиты клеток или когда антитела и Т-киллеры непосредственно повреждают клетку. Если БАВ вырабатывается больше, чем может быть обезврежено, наблюдается тенденция к лавинообразному нарастанию аллергического процесса и развитию шока. Это связано со способностью одних БАВ активировать образование других без участия комплекса антиген – антитело. Этим, по видимому, можно объяснить развитие тяжёлых аллергических реакций на сравнительно малые разрешающие дозы антигена.

Тип IV — реакции ГЗТ.

Иммунная стадия. Главная особенность реакций замедленного типа состоит в том, что они не зависят от наличия антител. С антигеном взаимодействуют Т-лимфоциты, которые распознают антигенные детерминанты с высокой степенью специфичности с помощью рецепторов, в состав которых входит антиген главного комплекса гистосовместимости (МНС, от англ. major Histocompatibility complex). Реакция замедленной гиперчувствительности не менее специфична по отношению к антигену, чем реакция с иммуноглобулинами, благодаря наличию у Т-лимфоцитов рецепторов, способных специфически взаимодействовать с антигеном. Однако в ткани, где происходит эта реакция, среди множества клеток, разрушающих антиген и ткань, обнаруживается только несколько процентов Т-лимфоцитов, способных специфически реагировать с антигеном. Данный факт стал понятен после открытия лимфокинов — особых веществ, выделяемых Т-лимфоцитами. Благодаря им иммунные Т-лимфоциты даже в небольшом количестве становятся организаторами разрушения антигена другими лейкоцитами крови.

Патохимическая стадия. Во время повторного контакта с антигеном (аллергеном) цитотоксические (сенсibilизированные) Т-лимфоциты выделяют БАВ (лимфокины), которые управляют функцией других лейкоцитов и оказывают цитотоксическое действие на клетки-мишени. А именно:

- фактор, угнетающий миграцию макрофагов, который обладает способностью усиливать фагоцитоз и участвует в образовании гранулем;
- митогенные факторы (вызывают пролиферацию клеток);
- хемотаксические факторы;
- гранулоцитарно-моноцитарные КСФ;
- лимфотоксины (повреждают клетки-мишени);
- интерфероны.

Выделяющиеся из сенсibilизированных Т-лимфоцитов цитокины активируют и привлекают в очаг воспаления клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Повреждение клеток и тканей происходит за счет:

- прямого цитотоксического действия Т-лимфоцитов на клетки-мишени (через образование пор в клеточной мембране, что вызывает набухание и гибель клетки; или посредством инициации апоптоза);
- цитотоксического действия Т-лимфоцитов за счет неспецифических факторов: провоспалительных цитокинов; лизосомальных ферментов и иных цитотоксических веществ (NO, оксиданты), продуцируемых активированными клетками моноцитарно-макрофагального ряда. Все эти процессы приводят к формированию очага воспаления, в результате чего аллерген отграничивается от окружающих тканей гранулемой.

Примерами ГЗТ являются: аллергия, формирующаяся при некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулез, лепра, бруцеллез), микозах, протозойных инфекциях, а также контактный дерматит, некоторые аутоиммунные заболевания.

Тип V (антирецепторный).

При этом типе аллергии образуются антитела, способные реагировать с рецепторами на поверхности клеток, предназначенными для гормонов или медиаторов. Эти антитела могут стимулировать, экранировать или вызывать деструкцию рецепторов. В качестве примера этого типа аллергических реакций чаще всего приводится аутоиммунный механизм развития гиперфункции щитовидной железы при болезни Гревса (Базедовой болезни). Предполагается, что этот тип аутоаллергии имеет значение в механизмах формирования инсулинорезистентности при сахарном диабете.

Патофизиологическая стадия. Структурные и функциональные нарушения различных органов и систем при аллергии в эту стадию могут развиваться в результате:

- прямого повреждения клеток лимфоцитами-киллерами и гуморальными антителами;
- действия БАВ;
- как реакция на первичные аллергические изменения в каком-либо органе.

Система кровообращения. При аллергии может изменяться работа сердца, понижаться АД, повышаться проницаемость сосудов. Возможно развитие внезапной асистолии. Снижение АД обусловлено в основном действием брадикинина и ацетилхолина, а также гистамина, серотонина и некоторых ПГ. Серотонин и брадикинин повышают проницаемость сосудов так, что при аллергии во многих случаях развивается отёк. Наряду с расширением сосудов в некоторых

органах наблюдается их спазм. Так, у кроликов аллергическая реакция проявляется в виде спазма сосудов лёгких.

Система внешнего дыхания. Кинины, серотонин и гистамин вызывают сокращение неисчерченной мышечной ткани бронхов. В сокращении бронхиальной мышцы особое значение имеет МРС-А. Спазм бронхов, а также отёк слизистой дыхательных путей, гиперсекреция слизи приводят к нарушению вентиляции лёгких, кислородному голоданию. Могут развиваться такие симптомы как чихание, заложенность носа.

Система гемостаза. При аллергии, в результате активации фактора Хагема-на, может активироваться свертывающая система крови, вследствие освобождения гепарина — противосвертывающая, а в результате превращения профибринолизина в фибринолизин — фибринолитическая. Суммарный эффект нарушения свертываемости крови неодинаков на разных уровнях кровеносного русла. При анафилактическом шоке кровь, полученная из аорты и крупных сосудов, имеет пониженную свертываемость, в то время как в капиллярных сосудах имеют место явления тромбоза.

Нервная система. Гистамин и кинины, являясь медиаторами болевой чувствительности, вызывают боль, жжение и зуд.

Значение наследственной предрасположенности

По наследству передаются структура и основные свойства иммунокомпетентных клеток, систем выработки и дезактивации БАВ, что определяет наследственную предрасположенность к аллергии. Однако для возникновения аллергического заболевания требуется действие аллергена, без которого наследственная предрасположенность не реализуется.

Парааллергия. Выделяют аллергические реакции истинные и ложные. По современным представлениям ложная аллергическая реакция (**парааллергия**) — это реакция, по проявлениям сходная с аллергией, но отличающаяся отсутствием иммунной стадии и реакции антиген-антитело. Сходство парааллергических реакций с аллергией объясняется тем, что вещества и воздействия, вызывающие парааллергию, оказывают непосредственное токсическое влияние на клетки тканей и способны усиливать, минуя взаимодействие с антителами, выработку БАВ, которые обуславливают клинические проявления аллергии. Парааллергию способны вызывать вещества, под действием которых происходит дегрануляция тканевых базофилов. Это микроорганизмы и их токсины, крупномолекулярные коллоиды и др. В качестве примера можно привести холодовую аллергию.

Принципы терапии аллергии

Если сенсibilизация уже произошла и аллергия начала развиваться, возможны следующие способы воздействия:

- изоляции организма от потенциального аллергена;
- специфическая гипосенсибилизация — снижение чувствительности организма к аллергену путем введения больному в малых дозах того аллергена, к которому имеется повышенная чувствительность. Наилучшие результаты такой специфической иммунотерапии отмечаются при лечении аллергических заболе-

ваний реагинового типа (поллиноз, атопическая бронхиальная астма, крапивница и др.). Благоприятный эффект связывают с образованием блокирующих антител, которые соединяются с поступающим в организм аллергеном и тем самым предупреждают его контакт с IgE.

Гипосенсибилизацию по Безредке применяют при введении чужеродных лечебных сывороток. Механизм гипосенсибилизации заключается в подборе малой дозы антигена для повторного введения, так что вырабатываемые БАВ инактивируются организмом, и антитела будут связаны антигеном без аллергии:

- подавление выработки антител можно добиться применением иммунодепрессантов, тормозящих клеточное деление и белковый синтез, а также специфических антилимфоцитарных антител;

- блокирование выделения и инактивация БАВ. С этой целью вводят препараты, увеличивающие содержание цАМФ в тучных клетках, ингибиторы протеолитических ферментов, вещества, связывающие гистамин, серотонин и другие БАВ, применяют противовоспалительные средства;

- защита клеток от действия БАВ (антигистаминные препараты блокируют H₁-гистаминные рецепторы), а также коррекция функциональных нарушений в органах и системах (наркоз способствует защите нервной системы, введение спазмолитических средств уменьшает степень сужения бронхов и других органов);

- использование плазмафереза для удаления из организма аллергенов, антител, медиаторов воспаления, иммунных комплексов.

Патологическая толерантность

Заключается в «терпимости» системы иммунобиологического надзора к чужеродным антигенам, что может проявляться в отношении антигенов бактерий, вирусов, клеток злокачественных опухолей. Патологическая толерантность может возникать вследствие иммунодефицитов, повышения активности Т-супрессоров, антигенной перегрузки иммунной системы. Состояние индуцированной толерантности используют в случаях трансплантации органов для предупреждения отторжения трансплантата.

Реакция «трансплантат против хозяина»

Развивается при трансплантации реципиенту тканей донора, содержащих лимфоциты (например, костного мозга, селезёнки) и характеризуется повреждением организма хозяина. Помимо нарушения функции иммунной системы развиваются анемия, тромбоцитопения, дистрофические изменения в почках, печени, ЖКТ, коже, мышцах.

7.5. АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ИХ ТЕРАПИИ

Аутоиммунный процесс (аутоиммунитет) — это форма иммунного ответа, индуцированная аутоантигенами в условиях нормы и патологии.

Наличие аутоантител само по себе еще не указывает на развитие заболевания. В невысоких титрах аутоантитела постоянно обнаруживаются в сыворотке крови здоровых лиц и участвуют в поддержании гомеостаза: обеспечивают избавление от дефектных структур, выведение продуктов метаболизма, идиотипический контроль и другие физиологические процессы. Ввиду относительно низ-

ких титров аутоантител, а также благодаря быстрому эндоцитозу комплексов антитело – рецептор, эти аутоантитела не способны вызывать повреждения собственных клеток. В норме иммунная система сдерживает аутореактивность лимфоцитов при помощи регуляторных механизмов. При нарушении механизмов регуляции происходит утрата толерантности по отношению к собственным антигенам. Как следствие, избыток аутоантител и (или) повышение активности цитотоксических клеток приводит к развитию заболевания. В настоящее время описано очень большое количество аутоиммунных заболеваний. Предполагается, что иммунная система при соответствующих условиях может развить иммунный ответ против любого аутоантигена.

В широком смысле понятие «**аутоиммунные болезни**» включает все расстройства, в этиологии и (или) патогенезе которых участвуют в качестве первичных либо вторичных компонентов аутоантитела и (или) аутоенсиблизированные лимфоциты.

Аутоиммунные заболевания протекают хронически, потому что аутоиммунная реакция постоянно поддерживается тканевыми антигенами. Механизм аутоиммунного разрушения клеток включает как специфические антитела различных классов, так и субпопуляции Т-клеток, способные реагировать на собственные антигены. В последние годы в механизмах аутоиммунного повреждения клеток и тканей большое внимание уделяют провоспалительным цитокинам, а также включению механизмов апоптоза. Не исключено, что в патогенезе аутоиммунного заболевания могут сочетаться нескольких механизмов.

В одних случаях нарушение толерантности может быть первичным и служить причиной развития заболевания, в других, особенно при длительных хронических заболеваниях (например, хронический пиелонефрит, хронический простатит и др.) — вторичным и являться следствием заболевания, замыкая «порочный круг» патогенеза. Аутоиммунные заболевания могут ассоциироваться с лимфоидной гиперплазией, злокачественной пролиферацией лимфоидных и плазматических клеток, иммунодефицитными состояниями.

К числу аутоиммунных заболеваний относятся: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, герпетиформный дерматит, псориаз, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса (тиреотоксикоз с диффузным зобом), ИЗСД, гломерулонефрит, антифосфолипидный синдром и др.

Аутоиммунные заболевания подразделяют на две группы:

- органоспецифические — тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса (тиреотоксикоз с диффузным зобом), болезнь Аддисона и др.;
- органонеспецифические (системные) — системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.

На сегодняшний день существуют следующие основные теории, объясняющие механизмы срыва толерантности и, как следствие, развитие аутоиммунных форм патологии.

Теория «запретных» клонов. При индукции толерантности на определенных этапах развития иммунной системы происходит элиминация (разрушение, удаление) тех Т- и В-лимфоцитов, которые обладают аутореактивностью — способностью реагировать с аутоантигенами. Согласно теории «запретных» клонов,

по тем или иным причинам в тимусе и костном мозге не происходит полная элиминация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, что в будущем, при стечении определенных обстоятельств, может привести к срыву толерантности.

Теория секвестрированных (забарьерных) антигенов. Известно, что определенные ткани ограждены гистогематическими барьерами (половые железы, ткани глаза, мозга, щитовидной железы и др.). В связи с этим при созревании иммунной системы антигены таких тканей не контактируют с лимфоцитами и не происходит элиминации соответствующих клонов клеток. При нарушении гистогематического барьера и попадании антигенов в кровотока собственные иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные и запускают весь механизм иммунного ответа.

Теория расстройства иммунологической регуляции.

Снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров. Считается, что Т-лимфоциты-супрессоры подавляют способность В-лимфоцитов продуцировать антитела против собственных тканей, поддерживая таким образом состояние толерантности. При снижении количества или функции Т-супрессоров потенциально аутореактивные В-клетки могут начать реагировать на собственные антигены.

Нарушение функции Т-лимфоцитов-хелперов. При нарушении функции Т-лимфоцитов-хелперов, продукции ими цитокинов могут создаваться условия, благоприятные для инициации ответа со стороны аутореактивных В-лимфоцитов на собственные антигены даже при нормальной функции Т-супрессоров.

Теория нарушения идиотип-антиидиотипических взаимодействий.

Современные модели иммунного ответа предполагают, что иммунная система обладает сложной саморегуляцией. Известно, что в сыворотке крови больных и здоровых лиц можно обнаружить антитела против собственных антигенов (первым антителом такого типа, обнаруженным у человека, был ревматоидный фактор). Согласно *сетевой теории регуляции иммунного ответа* (N. K. Erne, 1974), распознавание идиотипических детерминант и образование антииммуноглобулинов, направленных против специфического антитела (антиидиотипические антитела), представляет собой центральный механизм контроля и регуляции биосинтеза антител. Идиотип-антиидиотипические взаимодействия обуславливают возможность как стимуляции, так и супрессии лимфоцитов. Развивающийся одновременно с обычным иммунным ответом антиидиотипический ответ, стимулирует или угнетает первый, в зависимости от обстоятельств, обеспечивает его саморегуляцию по типу обратной связи.

Таким образом, нарушение идиотип-антиидиотипических взаимодействий может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний.

Теория поликлональной активации В-лимфоцитов. Обнаружено, что некоторые вещества обладают способностью индуцировать активацию В-лимфоцитов, которая приводит к их пролиферации и продукции антител. Как правило, такие антитела относятся к иммуноглобулинам класса М. В том случае, если поликлональной активации подверглись аутореактивные В-лимфоциты, продуцирующие аутоантитела возможно развитие аутоиммунного заболевания.

В качестве поликлональных активаторов В-лимфоцитов могут выступать: липополисахарид, очищенный белок туберкулина, протеин А *Staphylococcus*

aureus, малярийный плазмодий, микоплазма, некоторые вирусы и их компоненты (вирус Эпштейна–Барр, вирус кори), Fc-фрагмент иммуноглобулинов, некоторые цитокины, вырабатываемые Т-лимфоцитами и макрофагами и др.

Теория развития аутоиммунитета под влиянием суперантигенов. Бактериальные суперантигены получили свое название в связи со способностью активировать большое количество Т- и В-лимфоцитов независимо от антигенной специфичности этих клеток. При этом суперантиген как бы обходит этап необходимый для специфического распознавания и неспецифически связывается с переменной частью бета-цепи Т-клеточного распознающего рецептора вне его антигенспецифической зоны. Происходит своеобразное перекрестное связывание молекул главного комплекса гистосовместимости антигенпрезентирующей клетки с Т-клеточным распознающим рецептором. В случае такого механизма активации Т-лимфоцитов-хелперов возможна одновременная активация большого их количества. Суперантигены обнаружены у *Staphylococcus aureus* (энтеротоксины А, В, С), *Streptococcus pyogenes* (эритрогенный токсин, токсины А, В, С, D), у *Mycoplasmae arthritidis*.

Рассматриваются три возможных механизма участия суперантигенов в развитии аутоиммунных нарушений: активация аутореактивных Т-лимфоцитов, активация аутореактивных В-лимфоцитов, активация антигенпредставляющих клеток.

Теория молекулярной мимикрии. Термин «мимикрия» в свое время был предложен для объяснения подобия, идентичности антигенных детерминант некоторых микроорганизмов антигенным детерминантам хозяина.

Согласно первому варианту теории, микроорганизмы экспрессируют множество антигенов, которые подобны антигенам хозяина. Следовательно, аномальный ответ на инфекцию может быть важным пусковым механизмом для многих аутоиммунных заболеваний. Например, стрептококк имеет общие антигенные детерминанты с миозином и белком сарколеммы. Установлено, что такие заболевания как острый гломерулонефрит, ревматизм часто возникают после перенесенной стрептококковой инфекции. Микобактерии имеют антигены, сходные с хрящевой тканью, в вирусе гепатита В есть участки, идентичные миелину и т. д.

Таким образом, иммунитет к инфекционным агентам довольно часто имеет иммунологический компонент либо в виде иммунных комплексов, либо в виде цитотоксических Т-лимфоцитов. Отсюда следует, что, развивая противoinфекционный ответ, иммунная система должна «выбирать» силу, с которой она защищается: ответ должен быть достаточным для элиминации возбудителя, но безвредным для организма. Этот баланс зависит от многих условий: степени выраженности и продолжительности инфекции, повреждающего действия патогена и степени иммунного ответа.

Согласно второму варианту теории молекулярной мимикрии, собственные антигены хозяина могут модифицироваться под влиянием различных эндогенных (хроническое воспаление) и экзогенных факторов (ксенобиотиков, лекарственных средств, воздействия ионизирующего, ультрафиолетового излучения, низких температур). В результате таких воздействий аутоантигены изменяются и распознаются иммунной системой как чужеродные. Продуцирующиеся аутоан-

титела и цитотоксические лимфоциты связываются не только с модифицированными аутоантигенами, но и с истинными аутоантигенами за счет перекрестной реактивности (мимикрии, подобия). Однако следует учитывать, что далеко не всегда аутоиммунный ответ (особенно в виде продукции гуморальных аутоантител после инфекционных заболеваний) заканчивается развитием аутоиммунного заболевания.

Значение наследственной предрасположенности. Согласно современным данным, существует генетически детерминированная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний. В эксперименте получены линии крыс, мышей и цыплят, у которых передается способность развивать аутоиммунные заболевания (например «спонтанно-волчаночные» мыши). У человека предрасположенность к развитию аутоиммунной патологии контролируется, по меньшей мере, шестью генами, расположенными на разных хромосомах. Установлено, что большинство аутоиммунных заболеваний ассоциируется с наличием у человека HLA (Human Leucocytes Antigen): DR2, DR3, DR4 и DR5.

Доказано, что аутоиммунные заболевания развиваются намного чаще у женщин, чем у мужчин. Например, частота встречаемости системной красной волчанки у женщин в 6–9 раз выше, чем у мужчин. Считается, что в данном случае важную роль играют половые гормоны. По данным литературы, пик заболеваемости аутоиммунной патологией у женщин приходится на периоды гормональных изменений: пубертатный период, ранний послеродовой, но чаще всего климактерический (возраст 40–55 лет).

Примеры некоторых болезней, при которых аутоиммунные механизмы играют основную роль в их патогенезе.

Аутоиммунные гемоцитопении (тромбоцитопении, лейкопении, агранулоцитозы, гемолитические анемии) могут быть спровоцированы приемом лекарственных препаратов (хинин, сульфаниламиды, тетрациклин, индометацин и др.). Разрушение клеток крови является следствием продукции антитромбоцитарных, антилейкоцитарных, антиэритроцитарных антител и развития аутоаллергии цитотоксического типа.

Пернициозная анемия развивается в результате дефицита внутреннего антианемического фактора желудка — переносчика витамина В₁₂. Дефицит может быть вызван аутоиммунным разрушением обкладочных клеток (атрофический гастрит) или образованием аутоантител непосредственно к внутреннему фактору.

Эндокринопатии. В основе патогенеза Базедовой болезни (диффузного токсического зоба) лежит стимуляция антителами рецепторов к тиреотропину на клетках щитовидной железы, что приводит к развитию тиреотоксикоза. При тиреоидите Хашимото повреждение тиреоцитов обусловлено продукцией аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Считается, что аутоиммунные механизмы играют важную роль в развитии ИЗСД и болезни Аддисона (хронической недостаточности надпочечников).

Встречаются аутоиммунные полигландулярные синдромы, характеризующиеся развитием у одного больного первичного гипокортицизма, первичного гипотиреоза или тиреотоксикоза, сахарного диабета 1-го типа, первичного гипогонадизма, миастении.

Рассеянный множественный склероз — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим нарушением неврологических функций, обусловленных демиелинизирующим процессом в центральной нервной системе. В иммунопатогенезе принимают участие клеточные и гуморальные факторы иммунитета, а одним из специфических антигенов, против которого направлен аутоиммунный ответ, является основной белок миелина.

Злокачественная миастения характеризуется нарушением нервно-мышечной передачи, развитием прогрессирующей слабости и быстрой утомляемости скелетных мышц, что связано с разрушением аутоантителами постсинаптических рецепторов к ацетилхолину.

Системная красная волчанка — хроническое аутоиммунное системное заболевание, которое характеризуется диффузным поражением соединительной ткани и сосудов. При этой патологии обнаруживается увеличение титра аутоантител (IgG), циркулирующих иммунных комплексов, изменение продукции цитокинов, а также дефекты системы комплемента. За счет различных нарушений в иммунной системе создаются условия для персистенции циркулирующих иммунных комплексов в высоких титрах. Циркулирующие иммунные комплексы откладываются в тканях (в клубочках почки или в сосудах кожи), активируют комплемент, хемотаксис полиморфонуклеарных лейкоцитов, инициируют высвобождение медиаторов воспаления, повреждение сосудов и развитие васкулита. Образование аутоантител к клеткам крови приводит к развитию лейко-, лимфо-, тромбоцитопении и анемии.

Ревматоидный артрит — системное хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов. Начало заболевания связывают со стимуляцией Т-лимфоцитов. Активированные Т-лимфоциты продуцируют лимфокины, под влиянием которых стимулируются другие лейкоциты и последними продуцируется большое количество цитокинов и ростовых факторов. Все это приводит к активации фибробластов, остеокластов, пролиферации эндотелиальных клеток и появлению в синовиальной жидкости пораженных суставов иммунных комплексов, в состав которых входит ревматоидный фактор (IgM, IgA, IgG). В конечном итоге все это приводит к повреждению хряща.

Принципы терапии аутоиммунных заболеваний

1. При органоспецифических заболеваниях — коррекция функционального состояния органа, по отношению к которому развилась аутоиммунная агрессия (лечение хронических воспалений) или его удаление, если коррекция неэффективна (удаление щитовидной железы при Базедовой болезни).

2. Иммуносупрессивная терапия.

3. Освобождение от аутоантител и продуктов аутоиммунных реакций (плазмаферез).

8. ПАТОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ

Обмен веществ, или *метаболизм*, — совокупность химических превращений, которым подвергаются в организме соединения, поступающие извне. Об-

мен веществ, включающий процессы ассимиляции и диссимиляции, является основным признаком жизни. В организме он определяется наследственными факторами и регулируется деятельностью эндокринной и нервной систем. Регуляция метаболизма осуществляется одновременно на всех уровнях биологической организации — от молекулярного до организменного.

Для удобства изучения принято деление обмена веществ на различные типы (белковый, жировой, углеводный и т. д.). Однако это деление в некоторой степени условно, так как различные виды обмена в организме тесно взаимосвязаны. Патология обмена веществ может быть как ведущим патогенетическим фактором заболевания (СД, атеросклероз, голодание, подагра), так и выступать в роли фактора, осложняющего течение основного заболевания (инфекционный процесс, злокачественные новообразования).

8.1. НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Нарушения обмена белков, жиров и углеводов возможны на всех этапах метаболизма, начиная с их поступления в организм и заканчивая выделением конечных продуктов их катаболизма. Причинами этих нарушений могут быть как избыток/недостаток поступления их с пищей, так и нарушение регуляции метаболических процессов. Следствием нарушения обменных процессов могут быть существенные расстройства функций органов, систем и организма в целом. Изучение механизмов этих расстройств является важным условием для диагностики и патогенетической терапии патологии обмена веществ.

8.1.1. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БЕЛКОВ

Белки организма — динамичные структуры, постоянно обновляющие свой состав вследствие непрерывно протекающих и тесно сопряженных процессов их распада и синтеза. Белки являются основной составляющей клеток и межклеточного вещества, обеспечивая пластическую функцию. Помимо этого белки в организме выполняют ферментативную, защитную, транспортную, гормональную функции. Часть белков окисляется, внося определенный вклад в обеспечение организма энергией.

Для оценки белкового обмена часто используют такой интегральный показатель как азотистый баланс (равновесие) — соотношение между количеством азота, поступившего в организм, и количеством азота, выведенного из него (в том числе с мочой и калом в составе мочевины, мочевой кислоты, креатина, солей аммония, аминокислот и т. д.).

Нулевой азотистый баланс (количество поступающего и выводящегося азота совпадает) характерен для взрослого здорового человека.

Положительный азотистый баланс (количество азота, поступающего в организм, больше, чем выводящегося) и наблюдается как в норме (при регенерации тканей или беременности), так и при патологии (при гиперпродукции СТ или полицитемии).

Отрицательный азотистый баланс (количество азота, поступающего в организм, меньше, чем выводящегося) имеет место при голодании, стресс-реакциях, СД, гиперкортицизме и т. д.

К типовым формам нарушения белкового обмена относят:

- несоответствие поступления белка потребностям организма;
- нарушения расщепления белков и всасывания аминокислот в ЖКТ;
- нарушение синтеза белка в клетке;
- повышение катаболизма и выведения белка;
- нарушение обмена аминокислот;
- нарушение транспорта аминокислот в органы и ткани;
- расстройство конечных этапов метаболизма белка.

Несоответствие поступления белка потребностям организма. Белки пищи являются незаменимыми компонентами пищевого рациона. Ежедневно у взрослого здорового человека распад белка составляет около 1 г белка/1 кг массы тела. Для обеспечения стабильности белковых молекул и поддержания нормального уровня их биосинтеза организму требуется постоянное пополнение запаса аминокислот.

Несоответствие поступления белка потребностям организма приводит к *алиментарной недостаточности белка*, которая может быть как количественной (дефицит незаменимых аминокислот, голодание), так и качественной (низкая биологическая ценность пищевых белков). Аминокислоты, всосавшиеся в кишечнике и образовавшиеся вследствие распада собственных белков, в первую очередь используются для пластических целей. Из 20 аминокислот, образующихся при гидролизе белка, для здорового взрослого человека восемь являются незаменимыми (треонин, валин, лейцин, изолейцин, лизин, триптофан, фенилаланин, метионин). Для детей незаменимыми могут быть еще и такие аминокислоты как гистидин и аргинин. Другие аминокислоты могут претерпевать взаимопревращения в организме. При отсутствии хотя бы одной незаменимой аминокислоты нарушается синтез белка в организме. Недостаточное поступление белка с пищей нарушает динамическое равновесие белкового анаболизма и катаболизма, сдвигая его в сторону преобладания распада собственных белков. Более того, важно не только поступление с пищей всех незаменимых аминокислот, но и их определенное соотношение, близкое к соотношению белков человека.

Недостаток незаменимой аминокислоты, наряду с нарушением синтеза белка, может сопровождаться специфическими проявлениями. Например, недостаточное поступление в организм метионина может сопровождаться нарушением жирового обмена, гистидина — снижением уровня гемоглобина, аргинина — нарушением сперматогенеза.

Высокой биологической ценностью обладают белки животного происхождения (мяса, рыбы, молока).

Оптимальное общее количество белка, которое должно поступить в организм, колеблется в диапазоне 1,5–2,5 г на 1 кг массы тела в сутки. Потребность человека в белке зависит от пола, возраста, выполняемой физической работы. Эта потребность может увеличиваться при некоторых физиологических (детский

возраст, беременность) и патологических процессах (туберкулез, период реконвалесценции после хирургических вмешательств, травм).

Избыточное потребление белков с пищей также может иметь негативные последствия для организма, так как повышает нагрузку на органы пищеварения, увеличивает образование продуктов их неполного расщепления и гниения, способных вызывать аутоинтоксикацию. Обильное поступление в организм белков вызывает активацию межклеточного обмена аминокислот, синтеза мочевины, а усиление экскреции конечных продуктов азотистого обмена увеличивает нагрузку на клубочковый и канальцевый аппарат почек.

Нарушение расщепления белков и всасывания аминокислот в ЖКТ. Причиной нарушения обмена белков часто является патология пищеварительного тракта, которая приводит к нарушению расщепления белковых компонентов пищи и всасывания аминокислот. Такие состояния могут возникать после резекции желудка или тонкого кишечника. Нарушение обмена белков после удаления значительной части желудка, снижения содержания и (или) активности пепсина в желудочном соке будет связано с недостаточной подготовкой пищевого комка к действию протеолитических ферментов кишечника. При патологических процессах в тонком кишечнике, панкреатитах (нарушении поступления сока поджелудочной железы в кишечник), камнях и опухолях протока поджелудочной железы возникают нарушения всасывания аминокислот в ЖКТ. Энтериты сопровождаются нарушением выработки фермента энтерокиназы, под влиянием которого трипсиноген переходит в трипсин, а последний в свою очередь катализирует трансформацию химотрипсиногена в химотрипсин. В этом случае нарушается расщепление белков до аминокислот, затрудняется их всасывание. При энтеритах, как правило, усиливается перистальтика кишечника, вследствие чего пищевой комок быстро проходит по пищеварительному тракту и не успевает в достаточной степени расщепиться кишечными пептидазами. Глютеновая энтеропатия характеризуется нарушением полостного и мембранного переваривания белков, а также торможением всасывания аминокислот.

Нарушение синтеза белка в клетке. На скорость синтеза белка особенно влияют гормоны. Они реализуют свое влияние через: повышение или снижение активности ферментов, участвующих в процессе «сборки» белковой молекулы; изменение транспорта аминокислот, необходимых для синтеза белка; повышение активности и скорости образования рибосом, осуществляющих синтез белка; повышение активности РНК-полимеразы и скорости образования мРНК.

Особую значимость для процессов синтеза белка имеет соматотропный гормон гипофиза (соматотропин, СТГ). Он способствует «сборке» белковых молекул, оказывает влияние на процессы формирования информационной РНК в ядре клеток. Поэтому гипопункция передней доли гипофиза, ответственной за инкретию СТГ, ведет к угнетению белково-синтетических процессов и к замедлению развития организма. Синтез белка стимулируют и тиреоидные гормоны. Именно поэтому при врожденной гипопункции щитовидной железы наблюдается резкое отставание организма в росте и развитии. Процессы синтеза белка усиливают и половые гормоны.

Нарушения синтеза белка могут возникать при патологической мутации структурных генов. Нарушение синтеза гемоглобина лежит в основе серповидноклеточной анемии. Нарушения синтеза белка могут выражаться в генетически обусловленном прекращении синтеза отдельных видов белка: глобулинов (агаммаглобулинемия), ферментов.

Угнетение синтеза белков в клетке (вследствие подавления трансляции и транскрипции) могут вызывать некоторые ксенобиотики (циклогексимид, дигидроксимасляный альдегид, метилглиоксаль), вещества растительного происхождения (аманитины- продукты ядовитых грибов рода *Amanita*) и лекарственные препараты (актиномицин, тетрациклины, макролиды).

Нарушение обмена аминокислот. Основными реакциями обмена аминокислот является их переаминирование и декарбоксилирование. Наряду с общими путями метаболизма, характерными для всех аминокислот, каждой из них присущи специфические пути обмена, в ходе которых аминокислоты могут выступать как связующее звено между обменом белков, жиров, углеводов.

Нарушения обмена аминокислот существенно изменяют метаболизм белков и приводят к расстройствам обмена нуклеиновых кислот, липидов, витаминов, углеводов, электролитов и воды. Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретённые) расстройства метаболизма аминокислот.

Особенно окислительное дезаминирование и расщепление аминокислот нарушается при патологии печени, развитии печёночной недостаточности. В условиях такой патологии снижается интенсивность синтеза белка, что сопровождается повышением уровня свободных аминокислот в плазме крови и моче.

Нарушения дезаминирования и трансаминирования могут возникать из-за недостатка пиридоксина, что имеет место при беременности, применении сульфаниламидных препаратов, фтивазида, а также при недостатке компонентов, прямо или косвенно участвующих в этих реакциях (недостаток рибофлавина, никотиновой кислоты и др.).

Усиление декарбоксилирования аминокислот может быть причиной увеличения образования биогенных аминов. Декарбоксилированию подвергаются некоторые аминокислоты: гистидин является предшественником гистамина, глутаминовая кислота — тормозного медиатора в ЦНС γ -аминомасляной кислоты, триптофан — серотонина, тирозин — ДА, А, НА.

Участие аминокислот в метаболических реакциях детерминируется наличием и активностью соответствующих ферментов. Наследственное нарушение синтеза ферментов приводит к тому, что та или иная аминокислота не включается в метаболизм, а накапливается в организме и появляется в избытке в биологических средах: крови, моче, поте, цереброспинальной жидкости. При этом наблюдается дефицит вещества, которое должно было образоваться. Примеры наследственных нарушений обмена аминокислот, связанные с отсутствием или низкой активностью ферментов, приведены в табл. 11.

Таблица 11

Наследственные нарушения обмена некоторых аминокислот и их клинические проявления

Аминокислота	Фермент	Клиническое проявление
Фенилаланин	Фенилаланингидроксилаза	Фенилкетонурия

Тирозин	Оксидаза p-гидрокси фенилпириeviноградной кислоты	Алкаптонурия
	Оксидаза гомогентизиновой кислоты	Тирозиноз
	Тирозиназа	Альбинизм
Аргинин	Ксантинооксидаза	Ксантинурия
	Аргининсукциназа	Аргининсукцинатурия
Метионин	L-сериндегидратаза	Гомоцистинурия

Нарушение транспорта аминокислот в органы и ткани. Для того, чтобы на рибосомах могли осуществляться процессы белкового синтеза, необходима доставка к ним аминокислот. Поэтому все патологические состояния, приводящие к затруднению мембранного транспорта, неизбежно будут сказываться на синтезе белка.

Причинами нарушений трансмембранного переноса аминокислот являются мембранопатии различного генеза (первичные — генетические дефекты и вторичные). Мембранопатии могут приводить к нарушениям транспорта аминокислот:

- из кишечника в кровь;
- из крови в гепатоциты;
- из первичной мочи в кровь;
- из крови в клетки органов и тканей.

Примеры: синдром Фанкони, цистинурия, отравления солями тяжёлых металлов (меди, кадмия, свинца, ртути). Транспорт аминокислот может нарушаться при СД. Инсулин облегчает переход аминокислот через клеточные мембраны внутрь клеток и, таким образом, способствует синтезу белка и ослабляет глюконеогенез.

Повышение катаболизма и выведения белка. Повышение катаболизма белка отмечается при злокачественных новообразованиях и играет важную роль в патогенезе раковой кахексии.

Катаболическим действием обладают некоторые гормоны. Тироксин способен активировать тканевые катепсины и усиливать протеолиз. При гипертиреозе у больных развивается отрицательный азотистый баланс и креатинурия. Распад белков стимулируют и глюкокортикоидные гормоны (кортизол и др.). Расход белков увеличивается на нужды глюконеогенеза; при этом замедляется синтез белка. Активация процессов глюконеогенеза является причиной усиленного распада белков при СД. Распад белка преобладает над его синтезом и при тяжёлых инфекциях, травмах, ожоговой болезни, лихорадке.

Потеря белков может происходить при патологии почек, сопровождающихся нефротическим синдромом, когда с мочой выводится из организма большое количество белка, вследствие чего возникает отрицательный азотистый баланс.

Расстройства конечных этапов катаболизма белка характеризуются нарушением образования и выведения из организма продуктов азотистого обмена: мочевины, мочевой кислоты, аммиака, креатинина, индикана.

Остаточный азот. Интегративный показатель белкового обмена в организме — содержание небелкового (остаточного) азота в крови. В норме его концентрация колеблется от 14,3 до 28,5 ммоль/л.

Аммиак. Из всех компонентов остаточного азота наиболее патогенными (цитотоксическими) свойствами обладает аммиак. Он беспрепятственно проникает через мембраны клеток, оказывая повреждающее действие на ферменты, компоненты цитозоля и мембран. В норме аммиак инактивируется внутриклеточно, вовлекаясь в реакции аминирования кетокислот. При аминировании, например, альфа-кетоглутаровой кислоты образуются глутаминовая кислота и её производное — глутамин (нетоксичное вещество).

Мочевина — важный компонент остаточного азота, является конечным продуктом обезвреживания аммиака. Главным образом синтезируется в печени (в орнитиновом цикле) и гораздо меньше в других органах и тканях. Ее концентрация в крови находится в пределах 2,5–4,6 ммоль/л. Сама по себе мочевина не токсична. Она выводится из организма почками и потовыми железами. В условиях патологии (например, при почечной недостаточности) большое количество мочевины удаляется из организма через кишечник. Там она подвергается катаболизму кишечной флорой с образованием аммиака. Именно он и является одним из значимых (но не единственных) звеньев патогенеза уремии при почечной недостаточности.

Креатин и креатинин — продукты белкового обмена, уровни которых в крови и моче могут возрастать при почечной недостаточности, длительном голодании, СД.

Общие проявления нарушений синтеза белка. Угнетение процессов образования белков и нарушение активности ферментов их биосинтеза ведут к глубоким изменениям клеточного метаболизма, вызывающим серьезные структурные и функциональные нарушения в организме. При этом в первую очередь страдают ткани, характеризующиеся высокой скоростью обновления белков, в частности, ЖКТ и кроветворные органы. В слизистой кишечника развивается атрофия эпителия, что в сочетании со сниженной активностью пищеварительных ферментов ведет к ухудшению всасывания пищевых веществ, усиливая белковую недостаточность.

Нарушение синтеза белка в костном мозге, снижение всасывания железа и витаминов в кишечнике приводят к угнетению кроветворения и развитию анемии.

Снижение интенсивности антителообразования проявляется в ослаблении иммунной защиты и снижении сопротивляемости организма инфекциям.

Длительная белковая недостаточность сопровождается распадом собственных белков. Особенно интенсивно расходуются белки печени, мышц, кожи. Уменьшается продукция белковых и пептидных гормонов.

Отмечаются расстройства функции ряда эндокринных желез (гипофиз, надпочечники, щитовидная и половые железы). Нарушается репродуктивная функция.

При значительном снижении синтеза белка возникает гипопроteinемия и уменьшается онкотическое давление крови, что ведет к развитию отеков. Особенно тяжело нарушение синтеза белка протекает в детском возрасте. При этом, помимо вышечисленных проявлений, наблюдается задержка роста, физического и умственного развития ребенка.

Изменения содержания белков в плазме крови. Характерным проявлением нарушений белкового обмена в организме являются количественные и качественные изменения белков плазмы крови, изменения, имеющие важное диагностическое значение.

Уровень протеинемии является результатом соотношения процессов протеосинтеза и протеолиза в различных тканях и органах. В норме содержание белков в плазме крови составляет 65–85 г/л (альбумины — около 56 %, а четыре фракции глобулинов — примерно 44 %). В состав каждой фракции входят белки, выполняющие различные функции (транспортную, ферментативную, иммунную и др.).

Различают следующие типовые нарушения содержания белков в плазме крови: гиперпротеинемия, гипопротеинемия, диспротеинемия, парапротеинемия.

Гиперсинтетическая (истинная, протеосинтетическая) гиперпротеинемия является результатом гиперпродукции белка (например, иммуноглобулинов), парапротеинов (при В-лимфоцитарных лейкозах, плазмочитомах, миеломной болезни).

Гемоконцентрационная (ложная) гиперпротеинемия развивается в результате гемоконцентрации без усиления протеосинтеза (при ожоговой болезни, диарее, повторной рвоте, длительном усиленном потоотделении).

Гипосинтетическая (истинная) гипопротеинемия может быть первичной (врождённой; при болезни Брутона) и вторичной (приобретённой, симптоматической; при печёночной и почечной недостаточности, белковом голодании, гипоаминоацидемии различного генеза, ожоговой болезни).

Гемодилюционная (ложная) гипопротеинемия обусловлена гиперволемией (при гиперальдостеронизме или почечной недостаточности).

Диспротеинемия — нарушение нормального количественного соотношения между фракциями белков крови. Отмечается при воспалительных процессах, коллагенозах, расстройствах питания.

Парапротеинемии наблюдаются при миеломной болезни, лимфомах (опухолевые клетки синтезируют аномальные иммуноглобулины).

Диспротеинозы — патологические состояния, характеризующиеся изменением физико-химических свойств белков и расстройством их ферментативной, структурной, рецепторной и информационной функций. По преимущественной локализации патологического процесса различают клеточные и внеклеточные диспротеинозы.

К внеклеточным диспротеинозам относят амилоидоз, гиалиноз, а также мукоидное и фибриноидное набухание.

Амилоидоз — нарушение белкового обмена, сопровождающееся образованием и отложением в тканях специфического белково-полисахаридного комплекса — амилоида. Развитие амилоидоза связано с нарушением белково-синтетической функции ретикуло-эндотелиальной системы, накоплением в плазме крови аномальных белков, служащих аутоантигенами и вызывающих образование аутоантител. В результате взаимодействия антигена с антителом происходит осаждение грубодисперсных белков, участвующих в образовании амилоида. Отложение амилоида в органах и тканях приводит к существенному нарушению их функции. Патогенез амилоидоза, как и причины преимущественного поражения

некоторых органов при разных его вариантах, остаются не ясными. К факторам, способствующим развитию амилоидоза, относят диспротеинемию, прежде всего гиперглобулинемию, отражающую извращенную белково-синтетическую функцию ретикулоэндотелиальной системы, и иммунологические изменения, касающиеся нарушения клеточной системы иммунитета (угнетение Т-системы, изменения фагоцитоза и т. д.).

Гиалиноз — состояние, сопровождающееся накоплением в соединительной ткани органов и тканей неамилоидного белка. Наиболее частые причины: хронические воспалительные процессы, состояния иммунной аутоагрессии и пропитывание соединительной ткани белками плазмы (при хронической артериальной гипертензии, СД, артериосклерозе).

К клеточным диспротеинозам относятся различные формы гемоглобинозов, которые представляют собой патологические процессы, в основе которых лежит наличие в крови одного или нескольких аномальных гемоглобинов — гемоглобинов с новыми свойствами (сниженный тропизм к кислороду, пониженная растворимость и т. д.).

8.1.2. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Нарушения обмена нуклеиновых кислот характеризуются расстройствами синтеза и деструкции пуриновых и пиримидиновых оснований.

К основным проявлениям нарушений обмена пуриновых оснований относят подагру, гиперурикемию, синдром Леша–Нихена и гипоурикемию.

Гиперурикемия — повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови свыше 400 мкМоль/л. Она может быть обусловлена повышенным синтезом пуринов, увеличением поступления их с пищей, нарушением выведения из организма, врожденным или приобретенным снижением активности ферментов, регулирующих процесс метаболизма пуринов.

Повышение синтеза пуринов может быть как первичной аномалией, так и следствием ускоренного обновления нуклеопротеинов при ускоренной пролиферации и гибели клеток (лимфома, лейкозы, гемолитическая анемия). В некоторых случаях накопление уратов обусловлено дефицитом фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы или повышенной активностью фермента фосфорибозилпирофосфат-синтетазы. Дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы приводит к образованию камней в почках, нефропатии и выраженной ранней подагре, а его полное отсутствие — к неврологическим аномалиям (хореоатетоз, спастичность, замедление умственного развития и навязчивое стремление к самоповреждениям), синдрому Леша–Нихена.

На уровень мочевой кислоты в организме и крови существенно влияют пурины, поступающие с пищей (пиво, мясо, икра, бобовые, кофе, какао, шоколад, крепкий чай). Этиловый спирт вызывает распад нуклеотидов в печени и повышенное образование молочной кислоты, которая, как и другие органические кислоты, блокирует секрецию уратов в почечных канальцах. С этим связано усугубление гиперурикемии при всех видах ацидоза. Применение таких лекарственных средств, как никотиновая кислота, тиазидные диуретики, салицилаты, также может приводить к повышению содержания мочевой кислоты.

Гиперурикемия чаще встречается у мужчин. Низкий уровень урикемии у женщин репродуктивного возраста объясняется влиянием эстрогенов на канальцевую экскрецию уратов.

Подагра — типовая форма патологии пуринового обмена, характеризующаяся хроническим повышением содержания в крови мочевой кислоты (гиперурикемией), отложением избытка её солей в органах, тканях, суставах, уратной нефропатией, нефро- и уролитиазом. Механизм повышения уровня мочевой кислоты в крови у больных может быть связан как с нарушением выделения мочекислых соединений почками, так и с усиленным их образованием. Гиперурикемия может сопровождаться отложением солей мочевой кислоты в суставах и хрящах, где в силу слабого кровоснабжения имеется тенденция к закислению среды, что способствует выпадению солей в осадок. Взаимодействие кристаллов уратов, особенно покрытых иммуноглобулинами с фагоцитами, приводит к высвобождению последними ряда медиаторов воспаления, в первую очередь нейтрофильного лейкотриена В₄. Нейтрофилы, фагоцитируя острые игольчатые кристаллы, погибают. Это способствует высвобождению активных кислородных радикалов, а также особого рода кристаллозависимого хемотаксического фактора и огромного количества лизосомальных гидролаз. Макрофаги, фагоцитируя ураты и клеточные обломки, выделяют цитокины ИЛ-1, 6, 8, ФНО- α , а также ПГ. Это усиливает воспаление и приводит к выделению синовиоцитами коллагеназ, поддерживающих альтерацию. Острое подагрическое воспаление, сопровождающееся болью, лихорадкой, а также аллергическими проявлениями, заканчивается образованием подагрических узлов и деформацией суставов.

К расстройствам, сопровождающимся нарушением метаболизма пиримидиновых оснований, относятся оротацидурия, гемолитическая анемия и аминокзобутиратурия.

8.1.3. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Углеводы — обязательный компонент пищи. В сутки человек потребляет 400–600 г углеводов. Источник углеводов в питании человека — преимущественно пища растительного происхождения. Как один из основных источников энергии углеводы необходимы для обеспечения жизнедеятельности организма. Углеводы входят в состав гликопротеинов, гликолипидов, гликозаминогликанов. Они являются важным компонентом клеток и межклеточного вещества. Глюкоза крови является важным показателем обмена углеводов в организме. В норме концентрация глюкозы в плазме в течение суток колеблется в относительно узких границах (от 3,5 до 5,5 ммоль/л).

К типовым формам нарушений углеводного обмена относятся: гипо- и гипергликемия, нарушение синтеза и расщепления гликогена, гексозо- и пентоземии.

Гипогликемия — снижение уровня глюкозы в плазме крови ниже 3,5 ммоль/л.

Эндокринопатии. В основе развития гипогликемии при эндокринопатиях лежит избыток инсулина или недостаток гипергликемизирующих факторов. Избыток инсулина или инсулиноподобных факторов имеет место при передозировке инсулина или сахароснижающих препаратов, островковоклеточных опухолях поджелудочной железы (инсулиномах), продуцирующих инсулин, а также вне-

панкреатических опухолях. Опухоли, главным образом злокачественные, могут вызывать гипогликемию за счет высокой скорости утилизации глюкозы или за счет секреции инсулиноподобных веществ.

Гипогликемия при дефиците некоторых гормонов (СТГ, глюкагона, тиреоидных гормонов) обусловлена снижением их контринсулярного эффекта.

Голодание. Гипогликемия развивается в результате длительного голодания, когда истощаются запасы гликогена и эндогенные механизмы поддержания эугликемии.

Нарушения всасывания углеводов в кишечнике, которые могут возникать как при врожденной недостаточности фермента, необходимого для расщепления или всасывания определенного сахара (дефицит сахаразы; врожденная недостаточность лактазы, энтерокиназы и т. д.), так и вследствие приобретенных заболеваний — хронических энтеритов, панкреатита, резекции кишечника, алкогольной интоксикации. В том и другом случаях сахар накапливается в просвете кишечника, повышая осмолярность химуса и увеличивая секрецию воды в просвет кишечника.

Общие признаки синдромов нарушения всасывания углеводов: диарея, вздутие живота, раздражительность, отставание в росте у детей, снижение массы тела, гипогликемия. Симптомы заболевания исчезают при соблюдении диеты, исключающей употребление соответствующего сахара.

Патология печени. Гипогликемия характерна для хронических гепатитов, циррозов, острых токсических поражений печени, гепатодистрофий, ферментопатий. К гипогликемии приводит нарушение процессов транспорта глюкозы, гликогенеза и гликогенолиза, снижение активности ферментов глюконеогенеза.

Патология почек. При нарушении реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах нефрона вследствие наследственного дефекта ферментов, развивается глюкозурия и гипогликемия.

Гипогликемия также может наблюдаться вследствие длительной и значительной физической нагрузки, при стрессе, приеме алкоголя.

Клинические проявления гипогликемии обусловлены нарушением энергетического обеспечения нейронов (нейрогликопения) и стимуляцией симпатoadреналовой системы. Нейрогликопения проявляется головной болью, утомляемостью, помрачением сознания, заторможенностью, галлюцинациями, судорогами. Симптомы адренергической стимуляции включают чувство голода, мышечную дрожь, тахикардию, потливость.

Гипогликемическая кома обычно развивается при концентрации глюкозы в крови ниже 2,0 ммоль/л и характеризуется потерей сознания и расстройствам жизнедеятельности организма (дыхания, кровообращения).

Гипергликемия — повышение уровня глюкозы в плазме выше 5,5 ммоль/л натощак.

Эндокринопатии. Недостаток инсулина или его эффектов является наиболее частой причиной гипергликемий. При этом происходит снижение утилизации глюкозы клетками, активация глюконеогенеза и усиление гликогенолиза.

Причиной повышения уровня глюкозы в крови может быть избыток гипергликемизирующих гормонов (глюкагона, глюко- и кортикостероидных гормонов, КА, тиреоидных гормонов, СТГ).

Переедание. Длительное избыточное потребление сладостей и легкоусвояемых углеводов с пищей приводит к стойкому повышению уровня глюкозы в крови, превышающему возможности гепатоцитов включать её в процессы гликогенеза.

Патология печени. Обычно гипергликемия наблюдается после приема пищи вследствие нарушения синтеза гликогена из глюкозы.

Неврологические и психогенные расстройства. В состоянии психического возбуждения, при стрессе гипергликемия развивается за счет гормональных эффектов глюкокортикостероидов, тиреоидных гормонов, КА.

Клинические проявления гипергликемии. *Глюкозурия* — появление глюкозы в моче. Имеет место, когда гликемия превышает критический уровень (обычно более 9,8 ммоль/л). В этом случае проксимальные канальцы почек оказываются «перегруженными» и глюкоза попадает в мочу.

Полиурия — обильное мочеотделение. Развивается вследствие повышения осмолярности мочи, увеличения в связи с этим клубочковой фильтрации и снижение канальцевой реабсорбции воды и может приводить к гипогидратации организма. Иногда вследствие гиповолемии развивается артериальная гипотензия.

Полидипсия — повышенное потребление жидкости, обусловленное жаждой.

Нарушение синтеза и расщепления гликогена. После приема пищи большая часть глюкозы, метаболизирующейся в печени, превращается в гликоген, который при необходимости служит источником глюкозы. Однако общее содержание его в печени ограничено и может обеспечить потребности организма в глюкозе в течение 8–12 часов. Реакция образования гликогена зависит от активности гликогенсинтазы и для её протекания необходим достаточный уровень АТФ.

Снижение синтеза гликогена отмечается при заболеваниях печени, миастении, гипоксии, тогда как повышенный распад может иметь место при охлаждении, перегревании, боли, судорогах, эмоциональном стрессе. Развитие гипогликемии приводит к усилению использования для энергетических нужд жиров и белков.

Агликогеноз — наследственное заболевание, вызванное дефектом гликогенсинтазы. В клетках печени отсутствует гликоген, выражена гипогликемия.

Гликогенозы — наследственная форма патологии углеводного обмена, характеризующаяся накоплением избытка гликогена в клетках, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма. В основе этой патологии лежит дефект ферментов гликогенолиза или синтеза гликогена, который проявляется необычной структурой гликогена или его избыточным накоплением.

Гексоземии

Галактоземия — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с дефектом фермента галактокиназы, галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, в результате которого нарушается метаболизм галактозы, поступающей с пищей в составе молочного сахара — лактозы. Галактоза и галактозо-1-фосфат накапливаются в крови и тканях, оказывая токсическое

действие на ЦНС, печень, хрусталик глаза. Заболевание проявляется в первые дни после рождения желтухой, увеличением печени, судорогами, гипотонией мышц, рвотой. В дальнейшем наблюдается задержка физического и нервно-психического развития, катаракта. Необходимо исключение из рациона женского молока, кормление ребенка специально разработанными соевыми смесями.

Фруктоземия — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное дефектом альдозазы, что приводит к накоплению в клетках фруктозо-1-фосфата, фруктозурии, нарушению функции печени и почек. Клинически проявляется вялостью сосания, задержкой роста и развития, рвотой, гепатомегалией, судорогами, ацидозом. Может развиваться цирроз печени.

Метаболический синдром (МС) определяется как комплекс метаболических, гормональных нарушений и их клинических проявлений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ).

Для МС характерно сочетание абдоминального (андроидного) типа ожирения, нарушения толерантности к глюкозе (ИНСД), ГИ, дислипидемии и артериальной гипертензии. По разным оценкам МС страдает от 5 до 25 % населения европейских стран. Повышенный интерес к проблеме МС обусловлен высокой смертностью от его последствий: ИБС, артериальной гипертензии, ИНСД. Для МС характерно бессимптомное течение, что затрудняет его диагностику и профилактику.

На сегодняшний день нет единого мнения относительно этиопатогенеза МС. Выделяют три основных компонента, способных инициировать комплекс метаболических нарушений: ИР, дислипидемию и эндотелиальную дисфункцию, которые тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены. Большинство исследователей считает, что в основе патогенеза МС лежит развитие ИР — снижения реакции инсулинчувствительных тканей к действию инсулина при его достаточной концентрации в крови. Развивающаяся ИР способствует возникновению ГИ. В этих условиях глюкоза метаболизируется в ЖК с последующим синтезом жиров и отложением их в жировой ткани. ЖК в повышенной концентрации снижают активность липопротеидлипазы и других ферментов в тканях и усиливают их резистентность к инсулину. Используя ЖК как энергосубстрат, печень начинает синтезировать большое количество ТГ. Снижается уровень ЛПВП из-за ускорения их распада и замедления синтеза в условиях нарушенной активности липопротеидлипазы. ГИ также способствует усилению синтеза ЛПОНП. Получены доказательства метаболических связей между ИР и развитием абдоминального ожирения. Жировая ткань абдоминальной области имеет высокую плотность рецепторов к кортизолу и относительно низкую к инсулину. Гипертрофия адипоцитов приводит к уменьшению плотности рецепторов к инсулину на их поверхности, способствуя развитию ИР. Сама жировая ткань обладает эндокринной функцией, вырабатывая вещества, способные вызывать ИР (гормон лептин, участвующий в регуляции пищевого поведения и активности СНС). Лептин вырабатывается в процессе липогенеза и является стимулятором центра насыщения. При ожирении чувствительность рецепторов к лептину в гипоталамусе снижается, несмотря на повышение его уровня в крови. Эндокринный статус больных с МС

характеризуется повышением уровня кортизола, тестостерона (у женщин), НА, снижением уровня прогестерона, тестостерона (у мужчин) и СГ. Наряду с прогрессированием ГИ повышается уровень контринсулярных гормонов (глюкагон, ТТГ, тиреоидные гормоны, пролактин).

Первичным патогенетическим звеном МС может являться нарушение липидного обмена. При этом снижение поглощения инсулина в печени приводит к развитию ГИ, а затем и ИР. Абдоминальное ожирение ассоциируется с ГИ и ИР и рассматривается некоторыми авторами как основное звено в патогенезе МС.

Пусковым фактором развития МС может быть и артериальная гипертензия. На ранних стадиях развития артериальной гипертензии повышенная активность СНС вторично может индуцировать ИР.

К факторам риска МС относятся: генетическая предрасположенность, избыточное потребление пищи, содержащей жиры и легко усвояемые углеводы, а также гиподинамия.

Возможно, каждая из предполагаемых причин может быть первичной в патогенезе МС в зависимости от генетической предрасположенности к нарушению того или иного вида обмена.

Развитие и прогрессирование МС и заболеваний, связанных с ним, зависят от компенсаторных возможностей организма, которые также генетически детерминированы.

8.1.4. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖИРОВ

Жиры пищи — важный компонент пищевого рациона — во многом обеспечивают энергетические потребности организма. Они являются компонентами клеточных мембран, участвуют в процессах теплопродукции и образовании эндогенной воды, служат предшественниками ряда БАВ (гормонов, ПГ, витамина Д) и растворителями жирорастворимых витаминов.

К типовым формам нарушения жирового обмена относят:

- нарушение переваривания и всасывания пищевого жира в кишечнике;
- нарушение транспорта жиров;
- нарушение межклеточного жирового обмена;
- нарушение обмена липидов в жировой ткани (липогенеза и липолиза);
- жировую инфильтрацию и жировую дистрофию тканей.

Нарушение переваривания и всасывания пищевого жира в кишечнике может происходить по причине:

- нарушения секреции желчи. При этом нарушается гидролиз жиров и их последующее всасывание (неэмульгированные жиры подвергаются гидролизу лишь в незначительной степени);
- уменьшения или полного прекращения секреции ферментов поджелудочной железы, обладающих липолитическими свойствами (панкреатит, закупорка протока поджелудочной железы и др.);
- усиления перистальтики кишечника (поносы);
- недостаточности ферментов эпителия кишечника (энтериты, гиповитаминозы, ингибирование кишечной липазы антибиотиками);

При нарушении переваривания жиров развивается стеаторея (наличие непереваренного жира в кале). Патогенетическую сущность нарушения всасывания

экзогенного жира составляет синдром недостаточности полиненасыщенных ЖК (незаменимые ненасыщенные высшие ЖК: арахидоновая, линолевая, линоленовая, которые не синтезируются в организме из других ЖК). Потребность в сутки в незаменимых ЖК составляет 6–8 грамм. Источниками полиненасыщенных кислот являются растительные масла. Синдром дефицита полиненасыщенных ЖК складывается из воспалительно-дистрофических процессов в эпителиальных клетках (кожи и др.), задержки роста и развития, угнетения половой функции. Полиненасыщенные ЖК являются предшественникамиэйкозаноидов (ПГ, ЛТ, тромбоксанов). С жирами в организм поступают жирорастворимые витамины (А, D, Е, К), и поэтому при недостаточном введении жиров с пищей могут развиваться гиповитаминозы.

Нарушение транспорта жиров. Переход жира в кровь и лимфу из полости кишечника осуществляется в виде ХМ (состоящих из ТГ, эфиров ХС и апопротеинов). ХМ, поступившие из кишечника в лимфу, через грудной лимфатический проток поступают в кровь. Лёгкие обладают способностью задерживать жир — липопексическая функция, которая осуществляется за счет мезенхимальных клеток, расщепляющих отдельные компоненты ХМ ферментами типа липазы. Липопексическая функция лёгких уменьшается при недостаточном развитии мезенхимальной ткани, увеличении дыхательной поверхности лёгких, ускорении лёгочного кровотока (у певцов). В кровотоке ХМ частично расщепляются с освобождением неэстерифицированных (свободных) ЖК. Расщепление ТГ в составе ХМ происходит под влиянием липопротеидной липазы, локализованной в эндотелии сосудов. В результате происходит образование неэстерифицированных ЖК, которые связываются с альбуминами и в этом комплексе легко достигают тканей, где окисляются или депонируются. В норме неэстерифицированных ЖК присутствуют в плазме крови в низкой концентрации (их количество составляет около 1–3 % общего содержания липидов в плазме крови). Увеличение в крови уровня неэстерифицированных ЖК служит показателем усиления липолиза. Основными потребителями неэстерифицированных ЖК являются клетки сердечной и скелетных мышц, печени. Циркулируя в крови неэстерифицированных ЖК, поступают в печень, где из ЖК и глицерина образуются ТГ, которые комплексируются с ФЛ и ХС на основе альфа- или бета-глобулинов, в результате чего синтезируются альфа- или бета-липопротеины. В плазме крови имеются несколько классов липопротеинов:

- ХМ — самые крупные липопротеиновые частицы;
- ЛПОНП или пре-бета-липопротеины;
- ЛПНП или бета-липопротеины;
- ЛПВП или альфа-липопротеины.

Таким образом, основной транспортной формой экзогенного жира является ХМ, а эндогенного — ЛПВП или ЛПНП.

Гиперлипидемия — увеличение содержания липидов в плазме крови > 8 г/л. Она может быть следствием повышенного поступления жира с пищей (алиментарная гиперлипидемия — увеличение содержания ХМ в крови). У здорового человека она легко устраняется за счет повышения функциональной ак-

тивности гепатоцитов, утилизирующих ХМ и усиления депонирования липидов в жировой ткани.

Транспортная гиперлипидемия может быть результатом усиления мобилизации жира из депо:

- при активации липолиза (под действием А, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов);
- голодании (после истощения запасов гликогена в печени активируется липолиз в жировой ткани);
- СД (активируется липолиз и ЖК используются для процессов глюконеогенеза).
- длительной гипервентиляции лёгких (у пловцов и профессиональных певцов).

Ретенционная гиперлипемия развивается в результате замедления перехода нейтральных жиров из крови в ткани. В патогенезе этого вида гиперлипемий имеют значение следующие факторы:

- ослабление системы внутрисосудистого липолиза (снижение активности липопротеидлипазы при заболеваниях печени, СД, почечной недостаточности);
- гипоальбуминемия (снижается связывание неэстерифицированных ЖК в плазме крови и их включение в состав ТГ и липопротеинов в печени — при нефротическом синдроме, болезнях печени);
- угнетение ретикулоэндотелиальной системы или удаление селезенки;
- отсутствие рецепторов к липопротеинам, что имеет наследственный характер.

Патогенетическое значение гиперлипидемий:

- гиперлипидемия, сопровождающаяся повышением содержания ХС и ЛПНП, способствует развитию атеросклероза;
- гиперлипидемия может приводить к жировой инфильтрации печени;
- гиперлипидемия может сопровождаться нарушением межлечного обмена жиров (гиперкетонемия);
- снижение липолитической активности в сосудистой стенке может негативно влиять на систему свертывания крови.

Дислипидемия — состояние, характеризующееся нарушением нормального соотношения между отдельными фракциями липопротеинов в плазме крови. По происхождению различают первичные (врожденные, наследственные) и вторичные (приобретенные) дислипидемии. К первичным дислипидемиям приводят наследственные дефекты синтеза и обмена липопротеинов. Вторичные дислипидемии развиваются при СД, болезнях печени, нефротическом синдроме, гипотиреозе и др.). Важное клиническое значение имеют дислипидемии атерогенной направленности (повышение содержания ЛПНП, ЛПОНП и/или снижение содержания ЛПВП).

Гиполипидемия — состояние организма, характеризующееся снижением содержания липидов в крови. Может быть следствием полного голодания или нарушения всасывания жиров в ЖКТ. При наследственных формах обычно отмечается снижение содержания отдельных фракций липопротеинов (при болезни Танжье нарушено образование ЛПВП).

Нарушение межклеточного обмена жиров

Липолиз — распад жирных кислот до ацетил-КоА, который дальше вступает в цикл Кребса, где образуется вода, углекислый газ и энергия.

В печени часть ацетил-КоА превращается в ацетоуксусную кислоту. Из неё образуется бета-оксимасляная кислота, которая при декарбоксилировании превращается в ацетон. Ацетоуксусная, бета-оксимасляная кислота и ацетон называют кетоновыми телами (КТ). КТ поступают в кровь, а затем в ткани (мышцы, лёгкие, почки), где используются как источник энергии. Часть КТ превращается в высшие ЖК. Количество КТ определяется интенсивностью образования их в печени, скоростью утилизации, величиной ресинтеза в высшие жирные кислоты.

Повышение содержания КТ (кетоз) имеет место:

- при СД (из-за нарушения транспорта глюкозы в клетки происходит интенсивная мобилизация жиров из депо, усиление окисления их в печени с образованием большого количества КТ, а также торможения утилизации КТ и задержки ресинтеза высших ЖК из КТ);

- углеводном голодании (происходит истощение запасов гликогена в печени и усиливается мобилизация жира из жировой ткани. При дефиците углеводов имеет место торможение окисления КТ и замедление ресинтеза их в высшие кислоты);

- сильном психоэмоциональном возбуждении (повышается уровень КА и глюкокортикоидов, следствием чего является активация липолиза и протеолиза и образование КТ из кетогенных аминокислот);

- подавлении окисления КТ в цикле Кребса (при гипоксии, печёночной или почечной недостаточности).

Нарушение обмена липидов в жировой ткани. Усиление липогенеза наблюдается при увеличении поступления жиров с пищей. Отложение жира в жировой ткани происходит не только при избытке жира в пище, но и за счёт новообразования жира из углеводов. Повышенное отложение жира может быть следствием избыточного перехода углеводов в жиры при нарушении метаболических процессов или их гормональной регуляции. Повышение уровня инсулина создает предпосылки перехода углеводов в жиры и активирует деятельность пищевого центра, так как снижается уровень глюкозы в крови. Инсулин также усиливает деятельность пищевого центра через гипогликемию и активирует липосинтетический эффект липопротеидлипазы жировой ткани. Следовательно, ГИ способствует липогенезу и развитию ожирения. Липогенез активируется и при избытке пролактина. С этим связано ожирение у женщин, наблюдаемое в период кормления и после кормления грудью. Накоплению жира в адипоцитах способствует снижение выработки в них лептина.

Торможение мобилизации жира из депо наблюдается:

- при гипофункции щитовидной железы;

- снижении биосинтеза липотропина в гипофизе, что ведет к нарушению использования жира в энергетическом обмене;

- синдроме Иценко–Кушинга (глюкокортикоиды и НА активируют глюконеогенез, что приводит к усиленному синтезу жира).

При активации липогенеза, как и при уменьшении мобилизации жира из депо, может развиваться ожирение.

Усиление липолиза имеют место:

- при возбуждении СНС;
- голодании (истощение запасов гликогена в печени активирует липолиз);
- ИЗСД (из-за активации гликолиза и глюконеогенеза);
- повышении биосинтеза некоторых гормонов (СТГ, тиреоидных гормонов).

Активация липолиза может приводить к исхуданию (голодание, гипертиреоз).

Липодистрофия — состояние, характеризующееся генерализованной или локальной утратой жировой ткани, реже — гипертрофией жирового слоя. При этом мышечная ткань не страдает. Причины липодистрофий разнообразны: от генетических дефектов, до постинъекционных осложнений после введения инсулина.

Жировая инфильтрация и жировая дистрофия тканей. Поступающие в ткани жиры подвергаются окислению или депонируются. Если их накопление происходит вне клеток жировой ткани, то говорят о жировой инфильтрации. Сочетание инфильтрации с нарушением структуры клеток определяется как жировая дистрофия. Чаще всего жировая инфильтрация наблюдается в печени.

Жировая инфильтрация печени имеет место:

- при избыточном поступлении липидов в печень (избыточное поступление с пищей, снижение активности липазы сосудистой стенки, активация липолиза);
- нарушении метаболизма липидов в печени.

Причиной жировой инфильтрации нередко является снижение активности гидролитических или окислительных ферментов (при гипоксии, отравлении фосфором, мышьяком, хлороформом, при вирусной инфекции, авитаминозах).

Недостаточное питание и дефицит аминокислот нарушают синтез липопротеинов в печени. К такому же результату приводит усиленный липолиз в жировой ткани при голодании или СД, когда нарушается включение липидных и белковых предшественников в обмен липопротеинов. В патогенезе жировой инфильтрации большое значение имеет нарушение образования ФЛ. ФЛ входят в состав β -липопротеинов и облегчают их выход из клеток печени. Необходимыми компонентами основного фосфолипида печени — лецитина — являются холин и метионин. Поэтому недостаток в пище холина, метионина и других липотропных веществ (инозит, нуклеиновые кислоты) приводит к развитию жировой инфильтрации печени. К такому же результату приводит дефицит эндогенного липотропного фактора — липокаина, который образуется в эпителии мелких протоков поджелудочной железы.

Длительная жировая инфильтрация в последующем может приводить к фиброзу и циррозу печени.

Паренхиматозные жировые дистрофии (липидозы) — группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением жирового обмена и отложением липидов в различных органах и тканях. В основе патогенеза липидозов — генетически детерминированные разнообразные ферментативные дефекты, которые приводят к тяжёлым нарушениям в организме. Условно эти заболевания подразделяются на болезни накопления (внутриклеточные липидозы, при которых пре-

имущественно поражаются нервные клетки, и вторично — проводящие пути) и лейкодистрофии (прогрессирующий распад белого вещества — демиелинизация). К болезням накопления (внутриклеточным липидозам) относятся амавротическая идиотия, болезнь Ниманна–Пика, болезнь Гоше и др.

8.1.5. ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ И ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ БЕЛКОВОГО, УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Ограничение субстрата — исключение (ограничение потребления) пищевых веществ, при метаболизме которых образуются вредные вещества.

Диету подбирают строго индивидуально, особенно при наследственных ферментопатиях. Например, при галактоземии назначают диету со сниженным содержанием галактозы. При подагре рекомендуют избегать продуктов, содержащих пурины (пиво, мясо, икра, бобовые, кофе, какао, шоколад, крепкий чай). Диета играет важную роль в нормализации обмена веществ при СД, ожирении, атеросклерозе, недостаточности функции печени, почек и многих других заболеваниях. Существуют лекарственные препараты, препятствующие всасыванию пищевых веществ в кишечнике, например, ионно-обменные смолы и ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике препятствуют всасыванию ХС и применяются в комплексной терапии гиперхолестеринемий.

Восполнение продукта — введение в организм недостающих компонентов.

Возможные подходы:

- коррекция уровней субстратов или продуктов либо коррекция активности соответствующих ферментов;
- восполнение продукта (введение глюкозы) применяют для лечения гипогликемий, гликогенозов;
- регуляция уровня субстрата или его предшественника лекарственным средством, направляющим обмен неметаболизируемых субстратов или их предшественников по обходному пути, что уменьшает нагрузку на дефектную ферментную систему. Если каталитическая активность дефектного фермента частично сохранена и усиливается в присутствии избытка кофактора, назначают тот витамин (кофактор), который в норме участвует в нарушенной биохимической реакции.
- заместительная терапия ферментопатий. Ферментные препараты применяют, например, для лечения недостаточности глюкозилцерамидазы (болезни Гоше).

Генотерапия — метод лечения, основанный на введении нормального гена в клетки больного. На территории Евросоюза разрешено использовать препарат, предназначенный для генной терапии наследственной недостаточности липопротеинлипазы (гиперлипопротеинемии I типа). Препарат представляет собой нормальный ген липопротеинлипазы, «упакованный» в ДНК вирусного вектора (частица, которая используется для доставки генетического материала в клетки-мишени). Сейчас ряд препаратов на основе вирусных векторов проходит клинические испытания.

Выведение или связывание вредных продуктов метаболизма (гемодиализ, перитонеальный диализ).

8.1.6. АЛИМЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ГОЛОДАНИЕ

Питание — один из главных факторов, определяющих здоровье, самочувствие, продолжительность жизни и активную деятельность человека.

В настоящее время, по подсчетам ООН, лишь 25 % человечества питается нормально, более половины населения мира недоедает или плохо питается.

Голодание как социальная проблема продолжает существовать в различных странах мира, и в связи с этим широкое распространение имеют болезни, связанные с недостаточностью питания.

Голодание (субстратно-энергетическая недостаточность) — типовой патологический процесс, возникающий при полном отсутствии или недостаточном поступлении пищевых веществ, а также при резком нарушении их состава или усвояемости. При голодании организм переходит на эндогенное питание, т. е. утилизирует собственные запасы питательных веществ, а также продукты, образующиеся при деструкции и атрофии тканей. При этом развивается состояние длительного стресса, в результате которого активируются и перестраиваются ферментные системы, ответственные за биосинтез гормонов, обеспечивающих развитие общего адаптационного синдрома.

Исходя из этого, ряд патологов рассматривают голодание как типовой патологический процесс, обусловленный адаптацией к дефициту калорий, пищевых субстратов и незаменимых компонентов пищи.

Голодание бывает физиологическим и патологическим.

Физиологическое (временное) голодание возникает у некоторых животных как приспособительная реакция, выработанная в процессе эволюции, например, во время зимней или летней спячки сусликов, сурков, барсуков, ежей, при холодном оцепенении амфибий, рыб, рептилий, насекомых и сочетается с глубоким торможением ЦНС, снижением жизнедеятельности, что позволяет животному длительно поддерживать жизнедеятельность в неблагоприятные периоды года.

Патологическое голодание бывает экзогенным и эндогенным. Экзогенное голодание возникает при отсутствии или недостатке (а также нарушении состава) пищи. Эндогенное голодание связано с патологическими процессами в самом организме (снижением или отсутствием аппетита, нарушением приема пищи при патологии полости рта, пищевода, нарушением пищеварения, всасывания, рвотой, срыгиванием у детей и др.).

Различают следующие формы голодания: абсолютное голодание — при полном отсутствии пищи и воды; полное голодание — при полном отсутствии пищи, но с приемом воды; неполное голодание — недостаточное по отношению к общему расходу энергии (в данных условиях) питание.

Частичное или качественное голодание (неполноценное, одностороннее питание) — недостаточное поступление с пищей одного или нескольких пищевых веществ при нормальной общей ее калорийности. Частичное голодание бывает белковое, жировое, углеводное, минеральное, водное, витаминное. В естественных условиях разграничение неполного и частичного голодания затруднено, т. к. недоедание обычно сочетается с нарушением состава пищи.

Несбалансированность — состояние, обусловленное неправильным соотношением в рационе необходимых питательных веществ при абсолютной недостаточности какого-либо из них или без таковой.

Самым тяжёлым видом голодания является абсолютное голодание, без приема воды, приводящее к гибели организма в течение 4–7 сут при явлениях обезвоживания и интоксикации.

Полное голодание

В процессе полного голодания человека различают три периода.

Первый период (2–4 дня) — период начального приспособления (экстренной адаптации) к новым условиям существования и неэкономного расходования энергии. Появляются раздражительность, головная боль, слабость. В связи с возбуждением пищевого центра возникает сильное чувство голода. Основной обмен повышается. В течение первых суток энергетические потребности организма в основном обеспечиваются за счет окисления резервных углеводов, дыхательный коэффициент близок к 1,0. В этот период энергия расходуется неэкономно, отмечается и наибольшая потеря массы тела. Начиная со вторых суток, энергозатраты организма в основном покрываются окислением жиров, уровень глюкозы в крови поддерживается за счет процессов глюконеогенеза. Несмотря на экономное расходование белка, в связи с пластическими нуждами происходит его распад и снижается синтез. Развивается отрицательный азотистый баланс.

Второй период (40–50 дней) — период максимального приспособления, «стационарный» (период долговременной стабильной адаптации). Энергетические ресурсы расходуются относительно равномерно, уменьшаются энергетические затраты, снижается основной обмен. Темп снижения массы тела замедляется, чувство голода ослабевает.

Основная масса энергии образуется за счет окисления жиров. Дыхательный коэффициент снижается до 0,7. Идет мобилизация жира из депо, развивается липемия, гиперхолестеринемия, кетонемия, кетонурия, ацидоз. Происходит накопление промежуточных продуктов обмена, оказывающих токсическое действие.

Наблюдается включение ряда приспособительных механизмов, направленных на поддержание гомеостазиса в условиях дефицита пищевых веществ, характеризующих адаптацию к голоданию и свидетельствующих о переходе на эндогенное питание. Происходит активизация гликолитических и липолитических ферментных систем; нарастает активность ферментов переаминирования в печени. Происходит избирательная активация ряда лизосомальных ферментов, участвующих в деградации таких компонентов клетки как белки (катепсины), нуклеиновые кислоты (кислые РНК-аза и ДНК-аза), полисахариды, мукополисахариды. Эта активация носит приспособительный характер, сопровождается усилением аутофагического процесса и направлена на реутилизацию менее важных для жизнедеятельности клетки макромолекул и субклеточных структур. Образовавшиеся в процессе внутрилизосомального переваривания низкомолекулярные фрагменты включаются в общий метаболизм и могут быть вновь использованы для биосинтеза важных для жизнедеятельности клетки макромолекул и частично на покрытие энергетических нужд.

Расход белков сокращается до минимума, однако в итоге это обуславливает усиление отрицательного азотистого баланса. Поскольку все ферменты представляют собой белковые соединения, длительная недостаточность белков ведет к расстройству и ослаблению их функции, изменениям в обмене веществ. Происходит резкое снижение секреции ферментов пищеварительного тракта: подавление активности пепсина, трипсина, амилазы, липазы и др., связанное с полным выключением функции пищеварения. Развивается гипопроотеинемия (ослабление белковообразовательной функции печени), снижается онкотическое давление крови, меняется качество сывороточных белков, в частности, их иммунологические свойства. Нарушается обмен воды между кровью и тканями, соотношение между внутриклеточной и внеклеточной водой, могут появляться отёки.

Основные жизненные функции организма в течение первого и второго периодов сохраняются в пределах, близких к физиологической норме. Температура тела колеблется на нижних границах нормы, АД вначале может повышаться, затем несколько падает или колеблется в нормальных границах. Сократительная способность миокарда понижается, возрастает риск возникновения коллаптоидных состояний. Небольшая начальная тахикардия сменяется брадикардией. Масса циркулирующей крови уменьшается пропорционально потере общего веса. Моторная деятельность желудка и кишечника вначале резко повышается (голодные сокращения, иногда спастического характера), позднее снижается. Количество выделяемой мочи уменьшается, водный баланс становится положительным из-за накопления воды в организме. Нарастают адинамия, апатия, иногда встречаются помрачнения сознания, психические расстройства, развивается анемия. Вследствие пищевого дефицита и под влиянием стресса, вызванного голодом, возникает вторичный иммунодефицит. Степень атрофии и потери веса разных органов и тканей неравномерны. Меньше всего снижается масса сердца (3,6 %) и мозга (3,9 %), больше всего — жировой ткани (97 %), что свидетельствует о наличии сложной регуляции промежуточных и межорганых процессов обмена, обеспечивающих в первую очередь питание клеток нервной системы и сердца.

Третий период (3–5 дней) — терминальный (период декомпенсации), заканчивающийся комой и смертью. Начинается после того, как исчерпываются запасы жиров. Характеризуется быстро нарастающим расстройством основных функций и обмена веществ вследствие нарушения процессов энергообеспечения клеток и деятельности ферментных систем. Наблюдается глубокое угнетение ЦНС, слабость, апатия, предлагаемая пища отвергается. Увеличивается распад белка, в том числе жизненно важных органов, и выделение азота с мочой. Белок используется и для энергетических целей. Дыхательный коэффициент равен 0,8. Нарастает кетонемия, ацидоз и интоксикация организма продуктами нарушенного метаболизма. Снижается температура тела, прогрессируют отёки (задержка хлоридов и повышение осмотической концентрации в тканях, гипопроотеинемия), нарастает потеря веса. Смерть при полном голодании наступает при потере 40–50 % массы тела. У лиц, погибших от голодания, обычно обнаруживаются атрофические изменения в органах и тканях.

Продолжительность жизни при полном голодании зависит от массы тела, возраста, пола, состояния упитанности перед голоданием, индивидуальных особенностей обмена веществ, и в среднем составляет 60–75 суток.

Условия, повышающие обмен веществ, увеличивающие энергетические затраты, сокращают срок жизни голодающего организма (преобладание процессов возбуждения в нервной системе, повышение активности ряда эндокринных желез, мышечная деятельность, перегревание, понижение температуры окружающей среды, обезвоживание и др.). Дети переносят голодание тяжелее, чем взрослые, и погибают раньше; старые люди могут голодать дольше молодых; женщины переносят голодание легче, чем мужчины.

Даже в самом начале терминального периода голодания правильно проведенное откармливание может восстановить функции организма. Вначале вводят жидкую пищу в ограниченном количестве (при отсутствии аппетита — насильно). После восстановления возбудимости пищевого центра постепенно объем пищи увеличивают, но без перегрузки.

Отдаленными последствиями перенесенного голодания могут быть: страх голодания, стремление создавать запасы пищи, астенические или апатические состояния.

Неполное голодание характеризуется возможностью длительного существования организма при недостаточном поступлении пищи и продолжающихся процессах пищеварения. При этом основную роль играет недостаток белка, и организм погибает так же, как и при полном голодании, при израсходовании 40–45 % собственных белков тела. При длительном неполном голодании развивается комплекс расстройств, характерный для алиментарной дистрофии.

Алиментарная дистрофия (от лат. *alimentarius* — связанный с питанием, синонимы: голодная болезнь, отёчная болезнь, безбелковый отёк, голодный отёк, военный отёк). Алиментарная дистрофия возникает в результате длительного недостаточного питания (нехватки всех компонентов пищи).

Заболевание было широко распространено в годы Великой Отечественной войны, во время блокады Ленинграда (1941–1943). Его продолжительность колебалась от 2–3 недель со смертельным исходом до 2 лет с постепенным выздоровлением. Способствующие факторы: нервно-эмоциональное напряжение, холод, тяжёлый физический труд, инфекция и др. Проявляется общим истощением, прогрессирующим расстройством всех видов обмена веществ, дистрофией тканей и органов с нарушением их функций. Основные симптомы: общее угнетение, анорексия, кахексия, диарея, спленомегалия, асцит, отёки. Отёки — следствие угнетения белковообразующей функции печени, приводящей к снижению онкотического давления плазмы крови. Гибель организма связана с крайним истощением нейроэндокринной системы, главным образом диэнцефально-гипофизарных отделов и перенапряжением нервных клеток.

Белково-калорийная (белково-энергетическая) недостаточность. Развитие белково-калорийной (белково-энергетической) недостаточности (БКН) связано с потреблением низкокалорийной пищи, содержащей недостаточное количество белка.

БКН — одна из ведущих причин детской смертности в развивающихся странах. Возникает она, главным образом, у детей в возрасте до 5 лет, иногда у детей старшего возраста, реже у взрослых. Усугубляющими факторами являются: нервно-психические потрясения, сопутствующие инфекции, неблагоприятные климатические условия (сильная инсоляция, высокие влажность и температура воздуха), тяжёлый физический труд и др.

БКН у детей всегда сопровождается замедлением роста и развития. Ее влияние сказывается наиболее пагубно на росте и развитии нервной ткани корковых и подкорковых структур головного мозга (особенно в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, когда осуществляются процессы глиогенеза, миелинизация, рост нервных клеток и установление нервных связей), что приводит к нарушению психического и интеллектуального развития ребенка. При некоторых обстоятельствах БКН ведет к алиментарной карликовости. В этом случае у детей снижены вес и рост при сохранении нормальных пропорций тела. К тяжёлым формам БКН относится алиментарный маразм.

Алиментарный маразм (истощение, атрексия, кахексия, мумифицированная или сухая форма алиментарной дистрофии) — хроническое заболевание, возникающее в условиях длительного неполного голодания, потребления пищи с низким содержанием белка и углеводов. Распространено, главным образом, в Африке. Встречается обычно у детей, у которых БКН развивается на первом году жизни, часто в результате искусственного вскармливания сильно разведенным молоком. Характеризуется общим исхуданием, нарушением обмена веществ, расстройством функций большинства органов и систем. В развитии заболевания может отмечаться длительный период сбалансированного голодания, в течение которого организм поддерживает гомеостаз благодаря уменьшению расхода энергии и снижению обмена на 15–30 %. Однако чаще организм не в состоянии полностью обеспечить энергетический баланс, и на энергетические нужды начинают расходоваться собственные запасы — липиды жировых депо, тканевые белки. В крови уменьшается содержание глюкозы, холестерина и нейтрального жира, нарастает концентрация молочной кислоты; появляется ацетонурия, развивается ацидоз. Наиболее серьезные изменения происходят со стороны белкового обмена — снижается синтез протеинов, развивается гипопроteinемия. Нарушается секреторная и инкреторная деятельность желез, прежде всего ЖКТ; развивается дистрофия всех органов и тканей, появляются голодные отёки. Со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардия, гипотония, замедление скорости кровотока. Отмечаются расстройства функций эндокринных органов (гипофиза, надпочечников, щитовидной и половых желез), диэнцефально-таламических отделов ЦНС. Возникают снижение памяти, заторможенность, задержка физического развития, истощение мышц и подкожного жирового слоя («обезьянье личико», лицо «маленького старичка»), могут появляться изменения волос (поредевание, посветление), витаминная недостаточность, снижается резистентность организма, повышается восприимчивость к инфекциям. Если режим питания не меняется, организм погибает, чаще от присоединившейся инфекции.

Квашиоркор (болезнь Проктора–Вильямса, «красный ребенок», «красный Кваши») — заболевание, возникающее в основном у детей раннего возраста в результате дефицита в пищевом рационе белков, особенно животных, при достаточной или избыточной калорийности пищи. Сопутствующий фактор — недостаток витаминов, главным образом, группы В. В возникновении заболевания играет роль монотонная углеводная диета, типичная для бедных слоев населения тропических стран. Заболевание распространено преимущественно в тропической части Африки, Центральной и Южной Америке, Индии, Индокитае. Развивается квашиоркор обычно после отнятия ребенка от груди, особенно при резком переходе (без предварительного прикорма) к кормлению пищей взрослых. Характеризуется извращением обменных процессов и нарушением функций большинства органов и систем. В патогенезе заболевания главную роль играет дефицит незаменимых аминокислот, который приводит к нарушению синтеза жизненно важных белков и, тем самым, к задержке роста, развития органов и тканей. Вынужденное (из-за недостатка белка) избыточное потребление углеводов приводит к гиперпродукции инсулина и усугубляет патологию белкового обмена. Наблюдается задержка физического развития, психические нарушения, снижение сопротивляемости организма, сердечная недостаточность, диспротеинемия, распространенные отёки, анемия, поносы, поражение ЖКТ, печени, поджелудочной железы, почек, кожи (диффузная депигментация кожи, слоистопигментированный дерматоз — змеиная кожа), волос (диспигментация, покраснение, поредение, выпрямление, симптом «флага» — разноцветное окрашивание волос на голове) и др. Летальный исход наступает от острой почечной недостаточности или присоединившейся инфекции.

Витаминная недостаточность. С БКН обычно сочетаются расстройства обмена витаминов — авитаминозы и гиповитаминозы, отягчающие течение любой формы алиментарной недостаточности. Они могут быть первичными (экзогенными) и вторичными (эндогенными). Первичные развиваются при отсутствии или недостатке витамина в пище, они являются самостоятельной формой частичной пищевой недостаточности; вторичные возникают вследствие патологических изменений в организме (нарушении всасывания или усвоения витаминов).

Основные проявления гиповитаминозов представлены в табл. 12.

Таблица 12

Гиповитаминозы и их проявления у человека

Название витамина	Основные проявления недостаточности
А (ретинол)	Нарушение сумеречного зрения (куриная слепота) — гемералопия. Ксерофтальмия — высыхание конъюнктивы и роговой оболочки глаза. Кератомалация — размягчение роговицы. Кератинизация (ороговение) эпителия конъюнктивы, протоков слезных желез, прекращение секреции
В ₁ (тиамин)	Полиневрит, болезнь Бери-бери (нарушения в нервной, пищеварительной и сердечно-сосудистой системах)
В ₂	Дистрофические явления с ангулярным стоматитом, дерматитом, светобоязнью. Катаракта
В ₆ (пиридоксин)	Повышение возбудимости нервной системы, пеллагроидные изменения кожи, депрессия
В ₁₂ (цианокобаламин)	Болезнь Аддисона–Бирмера (В ₁₂ -дефицитная анемия)

С (аскорбиновая кислота)	Цинга, геморрагические диатезы, нефропатия беременных, гингивиты, болезненность и отёчность десен
--------------------------	---

Окончание табл. 12

Название витамина	Основные проявления недостаточности
Д	Рахит у детей, остеомаляция (размягчение костей) у взрослых. Снижение кальция и фосфора в крови
Е (токоферол)	Бесплодие, мышечная слабость, расстройства периферического кровообращения, трофические язвы, гемолитическая анемия, коллагенозы
Р (рутин)	Хрупкость кровеносных капилляров, повышение проницаемости их стенок, петехии
Пантотеновая кислота	Нарушение нервной, эндокринной систем, обмена веществ, дистрофические явления
РР (никотиновая кислота)	Пеллагра: дерматит, диарея, деменция

Нарушения минерального обмена и обмена микроэлементов могут быть связаны со снижением, отсутствием, чрезмерным содержанием их в продуктах питания и воде; повышенной потерей, задержкой в организме при нарушении выведения этих веществ; неспособностью организма их усваивать. Данные о причинах и последствиях нарушений минерального обмена и обмена микроэлементов приведены в табл. 13.

Таблица 13

Основные сведения о причинах и последствиях нарушения минерального обмена и обмена микроэлементов (по В. А. Фролову)

Минеральное вещество (микроэлемент)	Форма и нарушения обмена и его этиология	Проявления нарушений обмена
Натрий	Гипонатриемия	
	Понижение содержания натрия в продуктах питания. Повышение потоотделения, хронические поносы, длительная рвота. Снижение реабсорбции натрия в почечных канальцах. Избыточное поступление воды в организм или ее задержка в организме (относительная гипонатриемия — гипонатриемия от разведения)	Снижение осмотического давления крови межклеточной жидкости. Поступление воды в клетки. Избыточный выход калия из протоплазмы клеток. Падение АД (вплоть до коллапса), нарушение деятельности сердца, мышечная адинамия, слабость)
Калий	Гипернатриемия	
	Избыточное потребление натрия с пищей. Задержка натрия в организме в случае усиленной его реабсорбции в канальцах почек (в результате повышенной продукции альдостерона, нарушения белкового обмена, голодания)	Повышение осмотического давления крови и межклеточной жидкости. Выход воды из клеток, их дегенерация. Задержка воды в организме, развитие отёков. Повышение АД (в результате потенцирующего действия натрия на КА)
Калий	Гипокалиемия	
	Пониженное содержание калия в продуктах питания. Потеря калия организмом в результате хронических поносов, длительной рвоты. Избыточное выведе-	Снижение возбудимости нервных и мышечных клеток. Падение тонуса сосудов, нарушение возбудимости, проводимости и сократимости сер-

	ние калия с мочой вследствие снижения его реабсорбции и почечных канальцах под влиянием избытка альдостерона	дечной мышцы
--	--	--------------

Окончание табл. 13

Минеральное вещество (микроэлемент)	Форма и нарушения обмена и его этиология	Проявления нарушений обмена
	Гиперкалиемия	
	Снижение выведения калия почками; высвобождение внутриклеточного калия в результате усиления тканевого распада	Возникновение калиевой интоксикации. Резкое снижение функций сердечной мышцы. Аритмия, брадикардия, коллапс. Смерть от внезапной остановки сердца
Магний	Избыток магния в организме	
	Длительное избыточное потребление магния с пищей. Вытеснение магнием кальция из органических и минеральных соединений. Избыточное депонирование магния в мышцах и костной ткани	Снижение тактильной чувствительности, сонливость, парезы и параличи
Железо	Недостаток железа в организме	
	Недостаточное содержание железа в пищевых продуктах. Патология всасывания железа в кишечнике. (Воспалительные процессы, недостаток соляной кислоты в желудочном соке, гиповитаминоз С)	Развитие гипохромных железодефицитных анемий
	Избыток железа в организме	
	Избыток железа в организме. Повышенное системное или местное разрушение эритроцитов. Профессиональные вредности, связанные с вдыханием железистой пыли или паров железа	Отложения железа в виде гемосидерина в тканях. Развитие сидероза лёгких
Кобальт	Дефицит кобальта в организме	
	Недостаточное содержание кобальта в пищевых продуктах. Патология всасывания кобальта в тонком кишечнике	Замедление созревания нормобластов, замедление выхода зрелых эритроцитов в периферическую кровь
Фтор	Дефицит фтора в организме	
	Недостаточное содержание фтора в питьевой воде	Кариес. Нарушение процессов костеобразования
	Избыток фтора в организме	
	Избыточное содержание фтора в питьевой воде	Развитие флюороза (разрушение эмали зубов). Остеопороз
Йод	Дефицит йода в организме	
	Недостаточное содержание в питьевой воде	Развитие гипотиреоза. Эндемический зоб

Лечение голоданием

Метод дозированного голодания (разгрузочно-диетическая терапия) заключается в добровольном воздержании от приема пищи с неограниченным (в случае полного голодания) употреблением воды и проведении ряда дезинтоксикацион-

ных гигиенических процедур с последующим восстановительным диетическим питанием по особой схеме. Современная наука признает лечение голоданием при ожирении, атеросклерозе, бронхиальной астме, хроническом гастрите, хроническом некалькулезном холецистите, дискинезии желчевыводящих путей, панкреатите, заболеваниях опорно-двигательного аппарата, нейродермите, псориазе, экземе. Абсолютными противопоказаниями к его проведению являются: беременность, злокачественные опухоли, активный туберкулез, тиреотоксикоз, хронический гепатит, цирроз печени, почечная недостаточность, ИЗСД, заболевания системы крови, декомпенсация сердечной недостаточности и др.

Дозированное голодание усиливает процессы диссимиляции, способствует выведению из организма «шлаков» — патологических отложений жира, солей, продуктов обмена. Переходя на эндогенное питание, организм расходует собственные жиры, углеводы, белки, при этом в первую очередь подвергаются распаду наименее деятельные составные части клеток и ткани, вследствие чего путем голодания организму удается избавиться от ненужных, уже отживших элементов. Одновременно усиливаются восстановительные процессы. После голодания происходит регенерация погибших клеток и повышение их функций. Кроме того, лечебное действие голодания связано с индукцией метаболического ацидоза и адаптации к нему. В связи с этим непродолжительные периоды голодания могут принести пользу организму. Однако применение этого метода не всегда дает стойкий положительный эффект и требует медицинского контроля. Лечение и последующее восстановление нормального питания требует большой осторожности, тщательного наблюдения за больным во избежание тяжёлых осложнений и проводится только в стационарных условиях, самолечение исключается; важно не допускать развитие гиповитаминозов. По окончании лечения применяется ахлоридная диета (фруктовые соки, кефир, позже растительное масло) с достаточным содержанием витаминов и минеральных солей. Следует соблюдать осторожность с увеличением объема пищи, учитывая гипофункцию и атрофию ЖКТ в период лечебного голодания. Повторное лечебное голодание возможно лишь при полном восстановлении после предыдущего голодания. Рекомендуемая продолжительность, включая начальный разгрузочный и восстановительный периоды, — 15 дней во избежание превращения лечебного голодания в стрессорное.

8.2. НАРУШЕНИЯ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

8.2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Водно-электролитный обмен — совокупность процессов всасывания, распределения, потребления и выделения воды и солей в организме человека. Он обеспечивает поддержание водного баланса и постоянство осмотического давления, ионного состава и кислотно-щелочного состояния внутренней среды организма.

Содержание воды в организме взрослого человека составляет в среднем 60 % от массы тела, колеблясь от 45 % (у пожилых людей с избыточной массой тела) до 70 % (у молодых мужчин). В зависимости от веса, возраста, пола, интенсивности физической работы, температуры тела, внешних условий (в горячих

цах, в жарком климате) суточная потребность человека в воде составляет в среднем 30–45 г на кг массы тела, что соответствует 2,1–3,1 л. Потребность организма в воде соответствует количеству теряемой жидкости.

Водный баланс складывается из трёх процессов:

- поступления воды в организм с питьём и пищей;
- образования воды при обмене веществ (эндогенная вода);
- выведения воды из организма.

Количество выпиваемой воды приблизительно эквивалентно диурезу, а количество воды, поступающей с пищей, примерно равно ее потерям при потоотделении и испарении со слизистых дыхательных путей.

В организме вода перераспределена между внутриклеточным и внеклеточным секторами (табл. 14).

Таблица 14

Распределение воды в организме

Сектор	Состояния
Внутриклеточная вода (интрацеллюлярная жидкость) — 31–45 % от массы тела	Связанная с гидрофильными органическими и неорганическими веществами
	Адгезированная на поверхности коллоидных молекул
	Свободная. Эта часть внутриклеточной воды меняется наиболее значительно при изменении жизнедеятельности клетки как в норме, так и при развитии патологических процессов
Внеклеточная вода (экстрацеллюлярная жидкость) — 15–25 % от массы тела	Интраваскулярная жидкость (плазма крови). Вода циркулирующей плазмы составляет в среднем около 4–5 % от массы тела
	Межклеточная (интерстициальная) жидкость. Она составляет 12–15 % от массы тела
	Трансклеточная жидкость (1–3 % от массы тела): – спинномозговая жидкость; – синовиальная жидкость (суставов и др.); – желудочный и кишечный соки; – жидкость полости капсулы клубочка и канальцев почек (первичная моча); – жидкость серозных полостей (плевральной, перикарда, брюшной и др.); – влага камер глаза

Система регуляции водно-электролитного обмена в организме включает афферентное, центральное и эфферентное звенья.

Афферентное звено системы включает чувствительные нервные окончания и нервные волокна в различных органах и тканях организма (слизистой оболочки полости рта, желудка и кишечника, сосудистого русла и др.), а также дистантные рецепторы (главным образом зрительные и слуховые). Афферентная импульсация от рецепторов различного типа (осмо-, хемо-, баро-, терморепцепторов) поступает к нейронам гипоталамуса в центр жажды.

Центральное звено системы контроля обмена воды — центр жажды. Его нейроны находятся в основном в переднем отделе гипоталамуса. Этот центр связан с областями коры большого мозга, участвующими в формировании чувства жажды или водного комфорта. Регуляторные стимулы от нейронов центра жажды (нервные и гуморальные) передаются к эффекторным структурам.

Эфферентное звено системы регуляции водно-электролитного обмена включает почки, потовые железы, кишечник, лёгкие. Эти органы обеспечивают выведение либо задержку воды и солей в организме. Важными регуляторами главного механизма изменения объёма воды в организме (экскреторной функции почек) являются АДГ, РААС, ПНФ (атриопептид), КА, ПГ, минералокортикоиды (рис. 16).

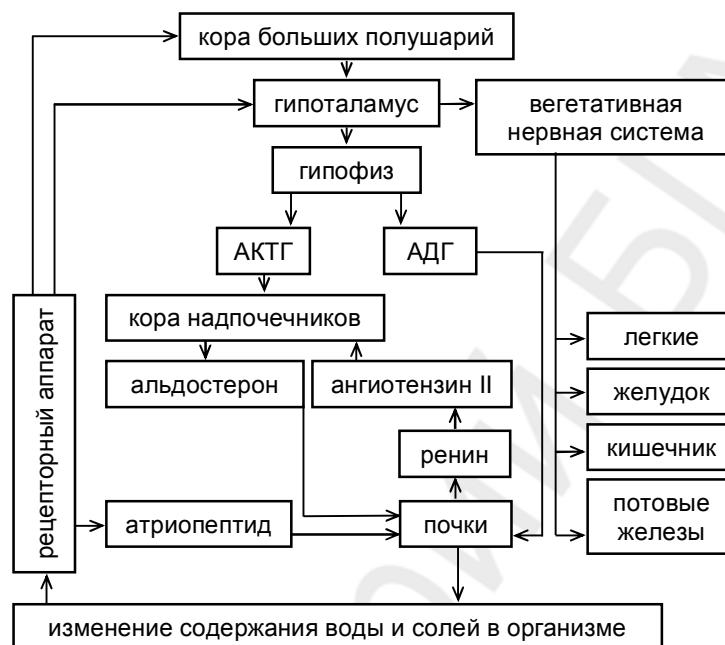


Рис. 16. Система регуляции водного обмена организма (по П. Ф. Литвицкому, 2008)

Раздражение осморорецепторов гипоталамической области (при повышении осмотического давления крови более 280 ± 3 мосм/л H_2O), а также волноморепрецепторов левого предсердия (при уменьшении объёма крови) стимулирует выделение АДГ супраоптической и паравентрикулярными ядрами гипоталамуса. АДГ усиливает реабсорбцию воды в канальцах нефронов.

Ишемия почек, активация рецепторов приводящей артериолы почки (при уменьшении почечного кровотока, кровопотере) и натриевых рецепторов плотного пятна юкстагломерулярного комплекса (при дефиците натрия) приводит к активации синтеза и высвобождению в кровь ренина, способствуют повышению его активности как кислого катепсина. Образующийся под влиянием ренина ангиотензин-II стимулирует синтез и увеличивает выброс надпочечниками альдостерона, который повышает реабсорбцию в извитых канальцах нефронов натрия. Уменьшение объёма внеклеточной жидкости и ангиотензин-II стимулируют центр жажды в гипоталамусе.

Антидиуретическим и антинатрийуретическим механизмам противостоят диуретические и натрийуретические. Главными действующими факторами этих механизмов являются реномедулярные почечные ПГ и атриопептид. ПНФ вырабатывается в клетках предсердий и повышает диурез и натрийурез, снижает тонус сосудов и понижает АД. Содержание ПНФ в предсердиях и секреция его в кровь увеличивается под влиянием приема избытка воды и поваренной соли,

растяжения предсердий, при повышении кровяного давления, а также при стимуляции рецепторов вазопрессина и α -адренорецепторов.

Изменения или нарушения водного обмена обозначаются как положительный (накопление в организме избытка воды) или отрицательный (дефицит в организме воды) баланс. Если эффективность системы регуляции водного баланса недостаточна, развиваются различные варианты нарушений водного обмена.

8.2.2. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ВОДНОГО И ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА, ИХ КОРРЕКЦИЯ

Нарушения водного обмена (дисгидрии) подразделяют на гипо-, дегидратацию, заключающуюся в уменьшении количества жидкости, и гипергидратацию, характеризующуюся избыточным накоплением жидкости в организме.

В свою очередь, в зависимости от изменения осмолярности концентрации (соотношения воды и электролитов), гипогидратацию и гипергидратацию подразделяют на изоосмолярную, гипоосмолярную (осмолярность плазмы менее 280 мосм/кг H_2O) и гиперосмолярную (осмолярность плазмы крови более 300 мосм/кг H_2O).

Гипогидратация (гипогидрия, обезвоживание) — форма нарушения водного обмена, когда имеет место отрицательный водный баланс, т. е. когда выведение воды из организма превышает ее поступление. Крайняя степень обезвоживания называется *эксикозом*.

Синдром обезвоживания характеризуется потерей воды и электролитов, расстройствами кровообращения, ацидозом, нарушением деятельности ЦНС, почек, ЖКТ и других органов и систем. Особое место при этом принадлежит нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы. Нарушение кровообращения сопровождается снижением АД, гиповолемией, приводящими к расстройствам деятельности ЦНС, дыхания, почек.

Причины, проявления и распределение воды во внутриклеточном и внеклеточном секторах при различных видах гипогидратации представлено в табл. 15.

Таблица 15

Распределение воды во внутриклеточном и внеклеточном секторах при гипогидратации

Показатель	Изоосмолярная	Гипоосмолярная	Гиперосмолярная
Причины развития	Начальная стадия острой массивной кровопотери (до развития эффектов краткосрочных механизмов компенсации). Обильная рвота. Профузный понос. Ожоги кожи и слизистых большой площади. Полиурия, вызванная повышенными дозами мочегонных препаратов	Гипоальдостеронизм. Продолжительное профузное потоотделение с выделением большого количества солей. Повторная, неконтролируемая рвота. Мочеизнурение сахарное или несахарное. Профузные поносы. Неправильное или необоснованное проведение очистительных процедур	Недостаточное потребление воды. Обильное и длительное потоотделение. Полиурия (при сахарном и несахарном диабете). Длительная ИВЛ недостаточно увлажнённой газовой смесью. Питьё морской воды в условиях гипогидратации организма. Парентеральное введение растворов с повышенной осмолярностью

Объем внеклеточной жидкости	↓↓	↓↓	↓
-----------------------------	----	----	---

Окончание табл. 15

Показатель	Изоосмолярная	Гипоосмолярная	Гиперосмолярная
Объем внутриклеточной жидкости	= , (при ожогах ↓)	↑	↓
Проявления	Уменьшение ОЦК. Повышение вязкости крови (НСТ ↑). Нарушение микрогемодиализации. Расстройства КОС. Гипоксия	Уменьшение ОЦК. Увеличение вязкости крови (НСТ ↑). Снижением УО и МОК. Гипоперфузия органов и тканей. Расстройства КОС. Гипоксия. Сухость слизистых оболочек и кожи, гипосаливация. ↓ диуреза. Жажда	Снижение ОЦК. Увеличение вязкости крови (НСТ ↑). Системные расстройства кровообращения. Нарушения КОС. Гипоксия. Лихорадка. Нервно-психические расстройства. Мучительная, непреодолимая жажда

Терапия различных видов гипогидратации организма направлена:

- на устранение или уменьшение выраженности и длительности действия причинного фактора;
- устранение дефицита воды в организме, что достигается введением недостающего объема жидкости;
- ликвидацию сдвигов КОС;
- уменьшение степени дисбаланса ионов;
- нормализацию микрогемодиализации;
- устранение или уменьшение выраженности симптомов, усугубляющих состояние гипогидратации (применение обезболивающих, кардиотропных, седативных препаратов).

Гипергидратация (гипергидрия) — форма нарушения водного обмена, которая возникает вследствие избыточного накопления воды в организме (водное отравление), в результате преобладание поступления воды в организм либо недостаточного ее выведения, т. е. когда имеет место положительный водный баланс.

При водном отравлении увеличивается количество воды и снижается осмотическое давление как вне, так и внутри клеток организма. Водное отравление возникает у человека, если поступление воды превосходит способность почек к ее выделению, например, при некоторых почечных заболеваниях (гидронефроз и др.), а также при состояниях, сопровождающихся острым уменьшением или прекращением отделения мочи (у хирургических больных в послеоперационном периоде, у больных в состоянии шока и др.). Возможно возникновение водного отравления у больных несахарным диабетом, принимающих большое количество жидкости на фоне лечения антидиуретическими гормональными препаратами.

От чрезмерного поступления воды увеличивается объем циркулирующей крови (олигоцитемическая гиперволемиа), возникает относительное уменьшение содержания белков и электролитов крови, гемоглобина, гемолиз эритроцитов и гематурия. Диурез первоначально увеличивается, затем начинает относительно

отставать от количества поступающей воды, а при развитии гемолиза и гематурии происходит истинное уменьшение мочеотделения.

Причины, проявления и распределение воды во внутриклеточном и внеклеточном секторах при различных видах гипергидратации представлено в табл. 16.

Таблица 16

Распределение воды во внутриклеточном и внеклеточном секторах при гипергидратации

Показатель	Изоосмолярная	Гипоосмолярная	Гиперосмолярная
Причины развития	Введение больших количеств изотонических растворов. Повышение проницаемости стенок микрососудов. Гипопротеинемия. Хронический лимфостаз	Избыточное введение в организм воды (водное отравление). Повышенное содержание в крови АДГ в связи с его гиперпродукцией в гипоталамусе (синдром Пархона). Почечная недостаточность	Вынужденное питьё морской воды. Введение в организм растворов с повышенным содержанием солей. Гиперальдостеронизм. Почечная недостаточность
Объем внеклеточной жидкости	↑↑	↑	↑↑↑
Объем внутриклеточной жидкости	=, (↑)	↑	↓↓↓
Проявления	Увеличение ОЦК. Повышение АД, сердечного выброса и ОПСС. Развитие сердечной недостаточности. Формирование отёков	Увеличение ОЦК и гемодилюция. Полиурия. Гемолиз эритроцитов. Рвота и диарея. Психоневрологические расстройства: вялость, апатия, нарушения сознания, судороги. Недостаточность кровообращения с развитием отёков	Гиперволемиа, ↑ОЦК. Повышение АД и сердечного выброса. Увеличение центрального венозного давления крови. Отёк мозга и лёгких. Гипоксия. Нервно-психические расстройства. Сильная жажда. Гиперосмолярный синдром с гипогидратацией клеток

Лечение различных видов гипергидратации направлено:

- на устранение или снижение выраженности и длительности действия причинного фактора;
- устранение избытка жидкости в организме (применение диуретиков);
- ликвидацию или уменьшение степени нарушения баланса ионов;
- нормализацию кровообращения (применение кардиотропных и вазоактивных препаратов, плазмозамещающих растворов);
- ликвидацию изменений в организме, обуславливающих увеличение тяжести гипергидратации (например, отёка лёгких, мозга, сердечных аритмий, приступов стенокардии, гипертензивных реакций и др.).

Минеральные вещества организма в основном находятся в растворенном состоянии в виде электролитов или в связи с белками. В состав различных электролитов входят ионы натрия, калия, хлора, кальция, фосфора и магния, роль которых в жизнедеятельности организма многообразна и неоднозначна. Вместе с водой они участвуют в обеспечении различных констант организма (рН, рО₂,

pCO₂, осмотического давления), физико-химических свойств клеточных мембран (их проницаемости, формирования ПП, возникновения и распространения ПД), регуляции пластического и энергетического обмена, реализации действия медиаторов, гормонов и других БАВ.

Натрий. В организме взрослого человека содержится 70–100 г натрия. Содержание натрия в плазме крови — 135–145 мМоль/л.

Натрий (Na⁺) — главный компонент внеклеточной среды. Во внеклеточных жидкостях находится около 40 % всего натрия, в костях и хрящах — около 50 %, внутри клеток — менее 10 %. Около 85 % ионов натрия представлено в свободной форме и приблизительно 15 % удерживается белками. О расстройствах обмена Na⁺ судят в основном по изменению их содержания в плазме крови. Патология обмена натрия проявляется в форме гипер- или гипонатриемии.

Гипонатриемия — уменьшение содержания натрия в сыворотке крови ниже 135 мМоль/л. Причины возникновения:

- недостаточное поступление в организм или избыточное его выведение из организма;
- избыточное потребление воды и бессолевых растворов либо задержка воды в организме;
- некомпенсируемые потери организмом Na⁺ (продолжительная рвота, диарея, длительное применение сульфаниламидных препаратов и их производных, диуретиков).

При потере организмом натрия и снижении его содержания во внутренней среде организма наблюдается его выход из клеток, что приводит к гипоосмолярности жидких сред организма, гипергидратации тканей и, как следствие, к нарушению нервно-мышечной возбудимости, расстройствам деятельности сердца, мышечной ткани, а также психоневрологическим и диспептическим расстройствам. Развивается мышечная адинамия, снижается АД, теряется аппетит и повышается чувствительность к водной нагрузке. Дефицит натрия через натриевые рецепторы, локализующиеся в гипоталамусе и почках, стимулирует биосинтез и секрецию альдостерона, задерживающего натрий в организме.

Терапия гипонатриемии:

- устранение причин, вызвавших снижение содержания натрия в крови;
- назначение солевых растворов как энтеральным, так парентеральным путем;
- проведение мероприятий и применение средств, ослабляющих гемодилюцию (ограничение поступления воды в организм, парентеральное введение плазмозаменителей, белковых растворов).

Гипернатриемия — увеличение содержания натрия в сыворотке крови более 145 мМоль/л. Положительный баланс натрия развивается:

- при избыточном потреблении поваренной соли;
- вследствие снижения выведения Na⁺ почками (гломерулонефрит, длительный прием глюкокортикоидов);
- усиленной его реабсорбции в почечных канальцах при избыточной секреции альдостерона;

– недостаточном поступлении воды в организм или избыточном ее выведении из организма.

Избыток солей натрия, приводящий к гиперосмолярной гипергидратации в организме, способствует развитию воспалительных процессов, задержке воды, а также развитию отеков и гипертонии.

Терапия гипернатриемии:

– устранение причин, вызвавших увеличение содержания Na^+ в крови;
– активация процессов выведения Na^+ из крови (диуретики, блокаторы АПФ, антагонисты альдостерона).

Калий (K^+) — главный катион внутриклеточной среды. Он является основным внутриклеточным осмотически активным катионом и одним из важнейших потенциалобразующих ионов. Мембранный ПП создается благодаря способности клетки активно с затратой энергии поглощать ионы K^+ из окружающей их среды в обмен на ионы Na^+ .

В организм ежедневно должно поступать 2–4 г. У взрослых концентрация калия в плазме крови составляет 3,5–5,0 мМоль/л. 90 % калия находится внутри клеток в соединении с белками, углеводами и фосфором. Часть калия содержится в клетках в ионизированном виде и обеспечивает мембранный потенциал. Менее 10 % калия содержится внеклеточно.

Гипокалиемия — снижение содержания калия в сыворотке крови менее 3,5 мМоль/л. Как проявление отрицательного баланса калия развивается:

– при длительном недостаточном поступлении калия в организм с пищей;
– избыточной его потере организмом (при хронических профузных поносах, неукротимой рвоте, избыточном выведении с мочой вследствие снижения его реабсорбции в канальцах почек под влиянием длительного лечения глюкокортикоидами, кортикотропином);
– гиперальдостеронизме;
– токсическом повреждении канальцев почки;
– неконтролируемом приеме диуретиков;
– чрезмерном поступлении K^+ в клетки (при гиперинсулинемии, феохромоцитоме, гиперкатехоламинемии).

Длительная гипокалиемия приводит к снижению нервно-мышечной возбудимости и вызывает мышечную слабость, понижение моторики желудка и кишечника, снижение сосудистого тонуса, тахикардию. Гипокалиемия имеет относительно четкие проявления на ЭКГ (снижение интервала Q–T, удлинение отрезка Q–T и зубца T, уплощение зубца T).

Лечение гипокалиемии сводится к ликвидации причин и механизмов развития основного заболевания, а также устранению гипокалиемии путем назначения препаратов калия.

Гиперкалиемия — повышение содержания калия в сыворотке крови более 5,0 мМоль/л. Возникает:

– при избыточном поступлении K^+ из клеток в кровь;
– избыточном поступлении калия с пищей, а также парентеральном избыточном введении растворов калия;

– недостаточном выведении K^+ из организма почками (при гипоальдостеронизме, повреждении почек).

Патогенез и клинические проявления гиперкалиемии обусловлены повышением осмолярности и гидратации вне- и внутриклеточной жидкости, приводящими к нарушению возникновения и распространения возбуждения по нервной и мышечной ткани. Она сопровождается брадикардией, сердечной слабостью, аритмиями и ацидозом. Возможна внезапная остановка сердца в диастоле.

Терапия гиперкалиемии сводится к назначению:

– средств, устраняющих или ослабляющих причины, обусловившие развитие гиперкалиемии;

– препаратов, активизирующих процессы транспорта K^+ из межклеточной жидкости в клетки;

– средств, активизирующих процессы выведения K^+ из организма (назначение диуретиков и минералокортикоидных препаратов, проведение гемодиализа).

Хлор (Cl). Содержание ионов хлора во внеклеточной жидкости в значительной степени определяет состояние водно-электролитного баланса. 90 % хлора находится во внеклеточной жидкости. В организме он находится преимущественно в ионизированном состоянии в форме солей натрия, калия, кальция, магния. Содержание ионов хлора в жидкостях организма зависит главным образом от распределения и уровня ионов натрия. В норме концентрация хлора в плазме крови составляет 96–108 мМоль/л.

Гипохлоремия — снижение содержания ионов хлора в сыворотке крови ниже 95 мМоль/л. Многие заболевания, особенно при патологии ЖКТ (стеноз привратника, кишечная непроходимость, обильная и многократная рвота), сопровождаются потерей хлора. Если его концентрация в сыворотке крови резко снижается (при холере, острой кишечной непроходимости и др.), прогноз заболевания неблагоприятный. Некоторые диуретики с салуретическим действием угнетают реабсорбцию натрия в почечных канальцах и вызывают значительное увеличение экскреции хлора с мочой.

Гиперхлоремия — увеличение содержания ионов хлора в сыворотке крови более 108 мМоль/л. Имеет место при избыточном потреблении поваренной соли, остром гломерулонефрите, нарушении проходимости мочевых путей, хронической недостаточности кровообращения, гипоталамо-гипофизарной недостаточности, длительной гипервентиляции лёгких и др. Развивающаяся гиперхлоремия приводит к накоплению кислот и, соответственно, к ацидозу.

Проявления гипо- и гиперхлоремии не имеют выраженной специфики и в значительной степени перекрываются признаками нарушения обмена Na^+ или K^+ .

Подходы к терапии гипо- и гиперхлоремии принципиально те же, что и при гипо- и гипернатриемии и гипо- и гиперкалиемии, соответственно.

Кальций (Ca^{++}). В различных тканях кальций в основном содержится внутриклеточно и почти исключительно в соединении с белками. Только в костной ткани, включающей до 97 % всех запасов кальция в организме, он находится внеклеточно. Содержание кальция в крови — 2,23–2,57 мМоль/л (приблизительно 40 % из них связано с белком).

Гиперкальциемия — увеличение содержания общего кальция в сыворотке крови более 2,6 мМоль/л. Гиперкальциемия может быть обусловлена:

- вымыванием кальция из костей в кровь вследствие гиперфункции паращитовидных желез или снижения уровня тиреокальцитонина в крови;
- повышенным поступлением кальция в организм в результате его парентерального введения либо увеличения содержания и активности витамина Д₃.

Кальций участвует в физиологических процессах только в ионизированном виде. Ионизация кальция зависит от КОС крови. При сдвиге рН в кислую сторону содержание ионизированного кальция увеличивается, что объясняет развитие кариеса, остеопороза и др. заболеваний, а при повышении рН содержание Са²⁺ в плазме крови уменьшается.

Развитие гиперкальциемии сопровождается остеопорозом, возникновением дистрофических процессов в костной ткани, переломов, а также снижением нервно-мышечной возбудимости, общей слабостью, быстрой утомляемостью, снижением работоспособности.

Терапия гиперкальциемии направлена на устранение ее причин, механизмов развития и клинических симптомов, в том числе на активацию выведения из организма избытка ионов кальция, ослабление резорбции костной ткани путем назначения тиреокальцитонина.

Гипокальциемия — снижение уровня кальция в сыворотке крови менее 2,23 мМоль/л). Развивается:

- при снижении поступления кальция с пищей и водой;
- уменьшении всасывания кальция в ЖКТ;
- усилении выведения кальция из организма в условиях гипопаратиреоза, гиповитаминоза D, гиперсекреции тиреокальцитонина, гипомагниемии.

Снижение уровня кальция в крови ниже нормы ведет к резкому повышению нейромышечной возбудимости и судорожным приступам, снижению свертываемости крови, дистрофии тканей.

Лечение гипокальциемии сводится к устранению причин основного и ведущих звеньев патогенеза, а также клинических и биохимических ее проявлений (прием препаратов кальция, назначение паратгормона, средств нормализующих электролитный баланс и КОС).

Фосфор входит в состав межклеточной жидкости и каждой клетки организма. Внутри клеток концентрация фосфора выше в 40 раз, чем во внеклеточной среде. Около 70 % фосфора сосредоточено в костной ткани. Содержание неорганического фосфора в плазме крови составляет 0,81–1,45 мМоль/л. В крови фосфор находится в виде четырех соединений: неорганического фосфата, органических фосфорных эфиров, фосфолипидов и свободных нуклеотидов. Нарушения обмена фосфора в организме сопровождаются повышением или снижением его концентрации в крови.

Гипофосфатемия — снижение содержания фосфора в сыворотке крови менее 0,81 мМоль/л. Сопровождается нарушением функции эритроцитов, лейкоцитов, мышечной слабостью. Она отмечается при злоупотреблении алкоголем и алкогольной абстиненции, респираторном алкалозе, нарушении всасывания в кишечнике, приеме средств, связывающих фосфат, возобновлении приема пищи

после голодания, при переедании, тяжёлых ожогах, лечении диабетического кетоацидоза. Гипофосфатемия может возникать при дефиците витамина Д в пище или снижении его всасывания в кишечнике, при гиперпаратиреозе, остром тубулярном некрозе, после пересадки почек, иметь место при наследственной гипофосфатемии, синдроме Фанкони. Респираторный алкалоз может вызвать гипофосфатемию, стимулируя активность фосфофруктокиназы и образование фосфорилированных промежуточных продуктов гликолиза. Хроническая гипофосфатемия приводит к рахиту и остеомалации.

Гипофосфатемия проявляется потерей аппетита, недомоганием, слабостью, парестезиями в конечностях, болью в костях, нарушением диссоциации оксигемоглобина, миопатией, кардиомиопатией.

Терапия гипофосфатемии направлена:

- на устранение основного заболевания (коррекция гиперпаратиреозидизма; состояний, сопровождающихся развитием алкалоза, процессов реабсорбции фосфатов в канальцах почек);

- введение в организм препаратов фосфора.

Гиперфосфатемия — увеличение концентрации фосфора в сыворотке крови выше 1,45 ммоль/л. Она часто имеет место при почечной недостаточности, гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе, рабдомиолизе, распаде опухолей, метаболическом и респираторном ацидозе.

Лечение гиперфосфатемии направлено:

- на устранение причин гиперфосфатемии;

- ликвидацию состояний острой гиперфосфатемии (парентеральное введение изотонических растворов, плазмы крови или плазмозаменителей).

Магний. Концентрация магния в клетках значительно выше, чем во внеклеточной среде. Около половины всего магния находится в костях, примерно половина — в мышцах и печени, около 1 % — во внеклеточном пространстве. Концентрация магния в плазме крови составляет 0,65–1,10 ммоль/л, при этом более 60 % находится в ионизированном виде.

Гипомагниемия — снижение концентрации магния в сыворотке крови ниже 0,65 ммоль/л. Заболевания, при которых развивается гипомагниемия, обычно являются результатом нарушения обмена веществ или расстройств пищеварения. Наиболее частые причины гипомагниемии — снижение поступления магния в организм (при голодании или нарушении всасывания магния в кишечнике) и увеличении выведения его почками. Гипомагниемия встречается у людей, которые злоупотребляют алкоголем или страдают длительным поносом. Высокое содержание альдостерона, вазопрессина или тиреоидных гормонов в крови также может вызывать гипомагниемию, увеличивая выведение магния почками, равно как лечение мочегонными средствами, противогрибковыми препаратами или противоопухолевыми средствами.

При дефиците магния повышается возбудимость ЦНС, что проявляется слабостью и расстройством психики (спутанность сознания, беспокойство, агрессивность), возникновением судорог. Гипомагниемия может вести к потере аппетита, тошноте и рвоте, сонливости.

Лечение направлено:

- на устранение или ослабление основного заболевания, вызвавшего гипомagneмию (тиреотоксикоза, гиперпаратиреоза, гиперальдостеронизма и др.);
- назначение препаратов магния как лекарственных средств;
- длительный прием с пищей продуктов, содержащих значительное количество магния (фасоль, горох и др.).

Гипермагнемия — повышение концентрации магния в сыворотке крови выше 1,1 ммоль/л. Причины гипермагнемии:

- длительное, избыточное потребление магния с пищей;
- снижение выведения магния из организма при патологии почек (нефрозах, пиелонефрите, почечной недостаточности);
- повышение поступления магния из внутриклеточного сектора в кровь (при гипотиреозе, метаболическом ацидозе, болезни Аддисона).

Проявляется гипермагнемия снижением нервной возбудимости, усилением процессов торможения ЦНС, снижением тактильной чувствительности, сонливостью, тошнотой и рвотой. Высокие концентрации магния могут вызвать сильное снижение АД и расстройства дыхания, параличи, парезы.

Лечение направлено на ликвидацию причин и механизмов развития гипермагнемии (ограничение или прекращение приема лекарственных средств содержащих магний, устранение или ослабление гипотиреоза, почечной недостаточности, ацидоза; назначение диуретиков).

8.2.3. Отёки: классификация, этиология и патогенез, принципы терапии

Одним из наиболее распространенных видов патологии водно-электролитного обмена являются отёки.

Отёк — типовой патологический процесс, который характеризуется скоплением воды и электролитов в тканях и межтканевых пространствах вследствие нарушения обмена воды между плазмой крови и периваскулярной жидкостью.

Основные патогенетические факторы развития отёков.

Положительный водный баланс (дисфункция почек, прием большого количества осмотически активных веществ и др.).

Гидродинамический. Повышение фильтрационного давления вследствие повышения венозного давления (общий венозный застой, связанный с сердечной недостаточностью, нарушение проходимости вен, недостаточность венозных клапанов и др.), сужения венул.

Осмотический. Снижение градиента осмотического давления между кровью и межтканевой средой вследствие накопления осмотически активных веществ (электролиты, продукты метаболизма) в межклеточном пространстве.

Онкотический. Снижение онкотического давления крови либо повышение его в тканях, межклеточной жидкости. Гипоонкия крови чаще всего бывает обусловлена снижением уровня белка и, главным образом, альбуминов по причине: а) недостаточного поступления белка в организм; б) нарушения синтеза альбуминов; в) чрезмерной потери белков плазмы крови с мочой при некоторых заболеваниях почек;

Мембранный. Повышение проницаемости капиллярных сосудов из-за действия гуморальных факторов (гистамин, серотонин, кинины, ПГ и др.), а также расстройства трофики стенки капиллярных сосудов (нарушение нервно-трофического обеспечения, голодание, гипоксия и пр.).

Лимфатический. Нарушение оттока, застой лимфы в органе (повреждение или обтурация лимфатических сосудов, слоновость и др.).

Нарушение нервной и гуморальной регуляции водно-электролитного обмена (нарушение чувствительности волюмо- и осморецепторов, вторичный альдостеронизм, гипотиреоз и др.).

Перечисленные факторы принимают участие в патогенезе всех форм отёков, однако их роль в механизмах возникновения и развития отёков различного происхождения неодинакова.

Отёки классифицируют в зависимости от их локализации, основных причин и механизмов. Так, например, портальная гипертензия при печёночной недостаточности характеризуется скоплением жидкости в брюшной полости — *асцитом*; поражения паховых и тазовых лимфоузлов проявляются скоплением серозной жидкости между париетальной и висцеральной пластинками влагалищной оболочкой яичка — *гидроцеле*; при тяжёлой сердечной недостаточности или заболеваниях почек может наблюдаться скопление транссудата в полости перикарда — *гидроперикард* или резкий отёк ног, туловища и половых органов, отёк подкожно-жировой клетчатки — *анасарка*; при нарушении всасывания, избыточного образования жидкости в полостях головного мозга и затруднении ее оттока (например, при опухолях) развивается *гидроцефалия*. Накопление жидкости (транссудата) в естественных полостях тела называется *водянкой*.

В зависимости от причин и механизмов развития различают: отёки сердечные, почечные, кахектические, воспалительные, токсические, лимфогенные, аллергические и др., а также по распространенности выделяют отёки местные (в месте развития воспаления или аллергической реакции) и общие.

В зависимости от основного патогенетического фактора выделяют осмотический, онкотический, гидродинамический, лимфогенный, мембраногенный отёки.

В чистом виде монопатогенетические отёки встречаются очень редко, обычно рассмотренные выше факторы комбинируются.

В зависимости от скорости развития выделяют молниеносный (после укуса змей или насекомых), острый (отёк лёгких при инфаркте миокарда) и хронический (нефротический, кахектический) отёки.

Сердечные отёки возникают при сердечной недостаточности различного генеза. Нарастающее расстройство общего кровообращения — снижение интенсивности кровотока с развивающейся циркуляторной гипоксией — сопровождается расстройством деятельности органов и систем. Развитие отёка при сердечной недостаточности является результатом сочетанного и взаимопотенцирующего действия ряда патогенетических факторов: гидродинамического, осмотического, онкотического, мембраногенного и лимфогенного.

Нервно-гуморальное звено в сложном механизме развития сердечного отёка характеризуется активацией симпатoadренальной и РААС системы с усилением выработки АДГ и, как следствие, повышением почечной реабсорбции натрия

и воды. В этих условиях снижается синтез белков в печени и усиливается выведение их через почки с последующим снижением онкотического давления крови. Наряду с этим при сердечной недостаточности повышается проницаемость капиллярных стенок, и белки крови переходят в межтканевую жидкость, повышая ее онкотическое давление. Все это способствует скоплению и задержке воды в тканях при сердечной недостаточности. Повышение давления в верхней полой вене вызывает спазм лимфатических сосудов, приводя к лимфатической недостаточности, что еще больше усугубляет отёк.

Сердечные отёки имеют характерные особенности: они начинаются с ног и нижней части живота, у лежачих больных — с поясницы и крестца, располагаются симметрично; развиваются медленно, постепенно, в течение недель, месяцев; плотные, оставляющие ямку при надавливании; сопровождаются увеличением печени и, возможно, асцитом. Сочетаются с одышкой, усиливающейся в положении лежа, тахикардией, бледностью, цианозом губ, плохой переносимостью физической нагрузки. Исчезают при достижении реакций компенсации.

Отёк лёгких — патологический процесс, который обусловлен пропотеванием жидкой части крови из кровеносных капилляров в интерстициальную ткань лёгких, а затем в альвеолы и характеризующийся резким нарушением газообмена в лёгких.

Отёк лёгких относится к наиболее грозным проявлениям левожелудочковой сердечной недостаточности (при инфаркте миокарда, гипертензивном кризе, кардиомиопатиях, пороках клапанного аппарата сердца и др.), а также наблюдается при митральном стенозе, тромбозе и эмболии лёгочных сосудов, при уремии, других эндогенных и экзогенных интоксикациях, анафилактическом шоке, массивном парентеральном введении жидкости.

Патогенез отёка лёгких неоднороден при разных заболеваниях. В основе приводящих к нему процессов в большинстве случаев лежат либо гемодинамические нарушения, обычно обусловленные патологией или острой перегрузкой сердца (кардиогенный отёк лёгких), либо повреждение альвеолокапиллярных мембран токсическими веществами (токсический отёк лёгких), продуктами аллергической реакции (аллергический отёк лёгких), вследствие гипоксии; реже развитие отёка лёгких связано с нарушением коллоидно-осмотического состояния плазмы крови.

Выделяют три основных патогенетических механизма развития лёгочного отёка. К этим механизмам относят:

- острое повышение в капиллярах малого круга кровообращения фильтрационного давления;
- нарушение проницаемости капиллярной стенки;
- уменьшение оттока трансудата в лимфатическую систему лёгких.

Повышение фильтрационного давления в лёгочных капиллярах может быть обусловлено как ростом в них гидростатического давления крови, так и снижением коллоидно-осмотического давления плазмы. Снижение онкотического давления крови в связи с гипопроteinемией является одной из основных причин развития отёка лёгких у больных с белковым голоданием, в т. ч. при тяжёлых энтеритах, а также при болезнях печени, почек.

Нарушение проницаемости сосудистой и альвеолярных стенок обусловлено повреждением белково-полисахаридного комплекса альвеолокапиллярных мембран. Этот патогенетический фактор может иметь ведущее значение в развитии отёка лёгких при анафилактическом шоке, уремии, печёночной недостаточности, тяжёлой инфекционной интоксикации, вдыхании фосгена и других токсических веществ.

В связи с пропитыванием межальвеолярных перегородок отёчной жидкостью толщина их увеличивается в 3–4 раза, что затрудняет диффузию газов, прежде всего кислорода, через аэрогематический барьер. В результате развивается гипоксемия, которая в начальной фазе отёка из-за выраженной гипервентиляции сочетается с гипокапнией и алкалозом. В фазе альвеолярного отёка образуется обильная пенистая мокрота, затрудняющая вентиляцию альвеол и дополнительно препятствующая диффузии газов. Это приводит к гиперкапнии и респираторному ацидозу. Нарастающая гипоксия сопровождается повреждением альвеолокапиллярных мембран и повышением их проницаемости для белков.

Отёк лёгких — обычно быстроразвивающийся патологический процесс, и его клиническая картина во многом зависит от скорости перехода отёка лёгких из фазы интерстициального в фазу альвеолярного отёка.

Почечные отёки. При патологии почек могут возникать нефротические и нефритические отёки.

Нефротические отёки возникают в условиях деструкции почечной паренхимы, вызванной инфекцией, токсическим воздействием, аутоиммунными процессами. В их возникновении важную роль играет уменьшение количества белков в плазме крови (гипопротеинемия), обусловленное большой потерей белков (главным образом альбумина) с мочой. Альбуминурия связана с повышением проницаемости почечных клубочков и нарушением обратного всасывания белков проксимальными отделами почечных канальцев. Усиленная трансудация жидкости из кровеносных сосудов в ткани и развитие динамической лимфатической недостаточности способствуют развитию гиповолемии, снижению кровотока в почках с последующей активацией ренин-альдостеронового механизма задержки натрия и антидиуретического механизма задержки воды в организме. Таким образом, в патогенезе нефротического отёка принимает участие онкотический и осмотический механизмы.

Нефритические отёки. Имеют место при воспалительном поражении почек аутоиммунного генеза, когда главным образом нарушена функция клубочковой части нефрона. Острое воспаление почек приводит к уменьшению числа функционирующих нефронов и к снижению объема клубочковой фильтрации. В крови больных нефритом отмечается повышенная концентрация альдостерона и АДГ. Гиперсекреция альдостерона обусловлена нарушением кровоснабжения почек и последующим включением РАС. Образующийся под воздействием ренина через ряд промежуточных продуктов ангиотензин-II непосредственно активирует секрецию альдостерона. Таким образом, мобилизуется альдостероновый механизм задержки натрия в организме. Гипернатриемия через осморцепторы активирует секрецию АДГ, под воздействием которого повышается гиалуронидазная активность не только эпителия почечных канальцев и собирательных трубочек почек,

но и обширной части капиллярной системы организма (генерализованный капиллярит). Отмечается снижение выведения воды через почки и повышение проницаемости капилляров, в частности, для белков плазмы крови. Поэтому отличительной чертой нефритических отёков является высокое содержание белка в межтканевой жидкости, повышенная гидрофильность тканей и белок в моче. Следовательно, в патогенезе нефротического отёка определяющую роль играют осмотический, мембранный и онкотический факторы.

Почечные отёки проявляются сначала на лице, под глазами. Отёки мягкие, рыхлые, кожа бледная. Возникают очень быстро. Одышки и других симптомов сердечной недостаточности нет. Появляются симптомы поражения почек — общая слабость, головная боль, боль в пояснице, возможно изменение цвета мочи, уменьшение диуреза, протеинурия.

Асцит — скопление жидкости в брюшной полости. Причина развития — портальная гипертензия различного генеза, хроническая сердечная недостаточность, нарушение оттока лимфы по грудному протоку. При печёночной дисфункции асцит развивается значительно быстрее. Его происхождение связывают с несколькими факторами.

Во-первых, с гемодинамическим, застойным явлением в системе *v. portae*. С повышением гидростатического давления в области воротной вены резко усиливается лимфоток в печени. При развитии асцита трансудация жидкости превосходит транспортную емкость лимфатических путей (динамическая лимфатическая недостаточность).

Во-вторых, важную роль в механизме развития общего скопления жидкости при циррозе печени имеет гормональный фактор. Депонирование крови в органах брюшной полости ведет к активации РААС системы и активной задержке натрия и воды в организме. Отмечается гипернатриемия и гипокалиемия. Большое количество альдостерона в организме появляется как по причине усиленной его выработки, так и вследствие снижения его метаболизма в печени (вторичный гиперальдостеронизм).

При нарушении способности печени синтезировать альбумины понижается онкотическое давление крови вследствие развивающейся гипоальбуминемии, и к перечисленным выше факторам, участвующим в механизме развития отёка, присоединяется еще онкотический. Аналогичные звенья патогенеза асцита имеют место при портальном (застойном) циррозе печени, который наблюдается при хронической застойной сердечной недостаточности.

Аллергический отёк возникает при аллергии в результате комплекса патохимических реакций, в результате которых выделяется большое количество гистамина. Последний вызывает расслабление гладкой мускулатуры и повышение проницаемости мембран, приводящих к резкому расширению сосудов и повышению проницаемости их стенок, вследствие чего жидкая часть крови начинает интенсивно выходить в ткань (крапивница, отёк Квинке, аллергический ринит и др.). В таких условиях часто возникает ангионевротический отёк (отёк Квинке), который характеризуется отёком тканей лица. В большинстве случаев ангионевротический отёк обусловлен IgE-опосредованной дегрануляцией тучных клеток

с высвобождением гистамина при контакте с аллергеном или под действием физических факторов (аллергическая реакция немедленного типа).

Отёк тканей лица обычно развивается быстро, в течение нескольких минут или часов, бывает диффузным, мягким и симметричным. Обычно отекают веки, губы. Цвет кожи, как правило, не изменяется или приобретает красноватый оттенок. Возможен также отёк языка, дна полости рта и конечностей, а также может отекать гортань. Часто возникает бронхоспазм, что приводит к удушью.

Токсические отёки возникают при отравлениях организма. К токсическим относятся отёки, вызванные пищевыми, лекарственными и другими веществами, ядами при укусах насекомыми. К ним нужно отнести также отёк лёгких при поражении отравляющими веществами удушающего действия (хлор, фосген, дифосген и др.). Основным фактором в механизме этих отёков является, по видимому, повреждение капилляров с повышением их проницаемости и нарушение вегетативной иннервации. Как и при аллергическом отёке, при токсическом главным механизмом развития является мембранный фактор.

Кахектический (голодный) отёк развивается при алиментарной дистрофии (голодании) и обычно сопровождает кахексию различного генеза, в частности, обусловленную опухолями, инфекцией, анорексией, алкоголизмом. Причиной развития отёков при этом является значительное снижение уровня белка в плазме крови (гипопротеинемия) и онкотического давления крови по сравнению с онкотическим давлением в тканях. Гипопротеинемические отёки имеют мягкую, тестоватую консистенцию; кожа над ними сухая, истончена, прозрачна. Отёки симметричные, возникают постепенно, быстро смещаются при изменении положения тела. В основном отекают голени, стопы, лицо.

Значение отёка для организма

В формировании различных видов отёков (сердечных, почечных, печёночных, кахектических, токсических и др.) участвуют общие механизмы. Это обстоятельство, как и большая частота развития отёков при различной патологии организма, позволяет относить его к типовым патологическим процессам. Как и любой патологический процесс, отёки содержат в себе как элементы повреждения, так и элементы защиты.

Развитие отёка, с одной стороны, приводит к механическому сдавлению тканей и нарушению в них кровообращения, а, соответственно, будут оказывать патогенное действие. Избыток межтканевой жидкости затрудняет обмен веществ между кровью и клетками. Вследствие нарушения трофики отёчные ткани легче инфицируются, иногда отмечается развитие в них соединительной ткани. Если отёчная жидкость гиперосмотична, наступает обезвоживание клеток с мучительным чувством жажды, повышением температуры, двигательным беспокойством и т. д. Если же отёчная жидкость гипосмотична, развивается отёк клеток с клиническими признаками водного отравления. Нарушение электролитного баланса при отёках может вести к нарушению КОС жидких сред организма. Опасность отёка в значительной мере определяется его локализацией. Скопление жидкости в полостях головного мозга, околосердечной сумке, в плевральной полости нарушает функцию важных органов и нередко угрожает жизни.

С другой стороны, отёчная жидкость, способствуя уменьшению концентрации различных химических и токсических веществ, способных вызывать развитие отёков, снижая их патогенное цитотоксическое влияние, оказывает благоприятное, защитное действие. При воспалительных, аллергических, токсических и некоторых других видах отёков вследствие затруднения оттока крови и лимфы из очага повреждения происходит уменьшение всасывания и распространения по организму различных токсических веществ (бактерии, токсины, аллергены и т. д.). Развивающийся воспалительный отёк способствует эмиграции фагоцитов в очаг воспаления.

Принципы терапии отёков

Терапия отёков требует лечения основного заболевания, вызвавшего развитие отёка — компенсации сердечной недостаточности, коррекции выделительной функции почек и т. д.

Но есть и общие рекомендации:

1. Ограничить объем потребляемой жидкости до 0,8–1,0 литра в день.
2. Необходимо ограничить потребление соли до 1,0–1,5 г в день.
3. Контролировать суточный диурез (объем потребляемой жидкости должен примерно соответствовать объему выделяемой мочи).
4. Назначение мочегонных средств с контролем уровня электролитов в крови (в особенности ионов калия). Частично компенсировать потери калия можно употреблением в пищу богатых калием продуктов — сухофруктов (изюм, курага), печеного картофеля, шиповника, риса, овсянки.

8.3. НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

8.3.1. МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

Одним из важнейших условий сохранения гомеостаза организма является поддержание в его жидких средах КОС, т. е. соотношения между активными массами водородных и гидроксильных ионов. От КОС зависит проницаемость мембран, активность ферментов, а, соответственно, интенсивность и направленность метаболических процессов, физико-химических свойств коллоидов, клеток и межклеточных структур, нервно-мышечная возбудимость и проводимость, комплексообразование и др. процессы. В связи с этим рН (отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов), характеризующий состояние КОС, является одной из самых жестких констант. рН артериальной крови у здорового человека колеблется в пределах 7,35–7,45. Сдвиг рН на 0,1 по сравнению с физиологической нормой приводит к расстройству дыхания и кровообращения, на 0,3 — к потере сознания, а в диапазоне 0,4 — к гибели организма.

В процессе жизнедеятельности организма образуются как кислые, так и щелочные продукты метаболизма, причем первых образуется почти в 20 раз больше, чем вторых. Поэтому механизмы, обеспечивающие поддержание КОС

организма, направлены на нейтрализацию и выведение, прежде всего кислых продуктов метаболизма.

Механизмы регуляции КОС организма весьма эффективны и способны компенсировать значительные сдвиги рН. Поддержание КОС организма обеспечивается буферными системами крови и тканей и функционированием физиологических механизмов компенсации: лёгких, почек, печени, ЖКТ, костной ткани, кожи.

Буферы, присутствующие во всех жидких средах организма, при изменении рН действуют немедленно (нескольких секунд или минут). Они соединяются с избытком кислот или оснований и образуют вещества, которые не влияют на рН. Однако эффективность их ограничена величиной их емкости.

Гидрокарбонатная буферная система ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$, составляет 10 % от буферной емкости крови) — основной буфер межклеточной жидкости и крови, который тесно связан с лёгочным механизмом регуляции КОС. Эффективно действует при рН около 7,4. Используется как важнейший диагностический показатель нарушений КОС организма.

Фосфатная буферная система ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$; составляет около 1 % буферной емкости крови). Основная роль состоит в регуляции КОС внутри клеток (особенно почек) в диапазоне рН от 6,1 до 7,7; наиболее эффективна при рН 7,2; облегчает экскрецию H^+ в канальцах почек; поддерживает в крови «регенерацию» гидрокарбонатной системы.

Карбонаты кости функционируют как депо для буферных систем организма. В костях содержится большое количество солей угольной кислоты: карбонаты Ca^{++} , Na^+ , K^+ и Mg^{++} . При быстром увеличении содержания кислот в жидких средах организма (при острой сердечной, дыхательной или почечной недостаточности; шоке, коме и др. состояниях) костная ткань может обеспечить до 30–40 % буферной емкости.

Белковая буферная система — главный внутриклеточный буфер составляет $\frac{3}{4}$ буферной емкости внутриклеточной жидкости. Наиболее эффективна в области значения рН от 7,2 до 7,4. В кислой среде она связывает ионы водорода, в щелочной среде отдает.

Гемоглобиновая буферная система — внеклеточный буфер, составляет около 70 % буферной емкости крови, играет основную роль в транспорте CO_2 от тканей к лёгким и доставке O_2 в ткани.

Участие гемоглобиновой буферной системы в регуляции КОС связано с кислородтранспортной функцией гемоглобина. Освобождение протона при оксигенировании гемоглобина компенсирует подщелачивание крови в капиллярах лёгких, обусловленное снижением концентрации CO_2 . Дезоксигенированный гемоглобин в капиллярах тканей связывает протоны и предотвращает понижение рН крови.

Физиологические механизмы поддержания КОС

Дыхательная система. Лёгкие обеспечивают устранение или уменьшение сдвигов КОС путем изменения альвеолярной вентиляции, pCO_2 , $[\text{HCO}_3^-]$ и $[\text{H}^+]$ в крови. Ионы водорода оказывают возбуждающее действие на дыхательный центр головного мозга. Ацидемия приводит к увеличению альвеолярной вентиляции в 4–5 раз по сравнению с нормой, в то время как алкалемия снижает ее до

50–70 % от нормы; изменения происходят быстро — за 1–2 минуты; в течение этого времени лёгкие удаляют или задерживают CO_2 в прямой зависимости от рН артериальной крови. Увеличение вентиляции лёгких в 2 раза повышает рН крови на 0,2, снижение вентиляции на 25 % может уменьшить рН крови на 0,3–0,4. Здоровые лёгкие не могут полностью ликвидировать нарушения КОС (эффективность респираторной системы составляет 50–70 %).

С лёгочным механизмом регуляции КОС непосредственно связана гидрокарбонатная буферная система крови, находящаяся в равновесии с газообразным CO_2 . Накопление в организме угольной кислоты вызывает компенсаторную гипервентиляцию (одышку), приводящую к удалению избытка CO_2 с выдыхаемым воздухом. Компенсаторная гиповентиляция при алкалозе приводит к сохранению CO_2 и восстановлению запасов H_2CO_3 в крови.

Почки регулируют КОС, устраняя или уменьшая его нарушения путем экскреции $[\text{H}^+]$ и увеличивая или снижая $[\text{HCO}_3^-]$ в жидких средах организма. Секреция $[\text{H}^+]$ регулируется содержанием CO_2 во внеклеточной жидкости: чем выше концентрация CO_2 , тем больше экскреция $[\text{H}^+]$, что приводит к повышению кислотности мочи. Когда с мочой теряется H^+ , в почках повышается $[\text{HCO}_3^-]$, что способствует поддержанию в организме соотношения кислота/основание на уровне 1 : 20. Если во внеклеточной жидкости увеличивается $[\text{HCO}_3^-]$ или уменьшается $[\text{H}^+]$, почки задерживают $[\text{H}^+]$ и выводят $[\text{HCO}_3^-]$, в этом случае моча становится щелочной. Почки способствуют устранению сдвигов КОС с помощью ацидогенеза, аммионогенеза, секреции фосфатов и K^+ , Na^+ заместительного механизма и реабсорбции гидрокарбоната. рН мочи также зависит от характера питания и колеблется в норме в диапазоне 4,5–7,8 (чаще около 6,0). Время восстановления нарушенного КОС может быть от нескольких часов до 3–4 суток.

Печень. В гепатоцитах синтезируются белки для белковой и гемоглобиновой буферных систем; окисляются органические кислоты до CO_2 и воды; превращается лактат в глюкозу и в гликоген, идет образование аммиака, способного нейтрализовать кислоты. Вместе с желчью из организма выводятся кислые и щелочные продукты обмена.

ЖКТ. Секреторная и экскреторная функции ЖКТ оказывают существенное влияние на поддержание КОС. При защелачивании жидких сред организма выделение соляной кислоты в полость желудка тормозится, при закислении — усиливается. Выделение HCO_3^- в проток поджелудочной железы усиливается при защелачивании жидких сред, при закислении — уменьшается.

Костная ткань. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , содержащиеся в костной ткани, могут обмениваться на ионы водорода, компенсируя ацидоз. В тяжёлых случаях этот процесс может приводить к декальцификации скелета. Кости могут обеспечить до 30–40 % буферной емкости жидкостей организма.

Активация гликолиза. Интенсивное образование молочной и пировиноградной кислоты приводит к уменьшению рН крови; при снижении $[\text{H}^+]$ и увеличении $[\text{HCO}_3^-]$ активируются гликолитические реакции.

Показатели КОС организма и их значение

pH — показатель, отражающий баланс между $p\text{CO}_2$ (регулируется лёгкими) и изменениями концентрации HCO_3^- ; интегральный показатель КОС, показатель степени компенсации отклонений кислотности жидких сред организма.

$p\text{CO}_2$ (парциальное напряжение CO_2 в крови) — показатель дыхательного компонента механизмов компенсации изменений КОС. Повышение $p\text{CO}_2$ свидетельствует о дыхательном ацидозе, снижение $p\text{CO}_2$ одновременно со снижением HCO_3^- — о дыхательном алкалозе. Пределы колебаний при нарушениях КОС могут быть от +10 до +130 мм рт. ст.

$p\text{O}_2$ (парциальное напряжение O_2 в крови) — давление растворенного в крови кислорода к общему давлению газов растворенных в ней.

AB (*актуальный, истинный гидрокарбонат, HCO_3^-*) — концентрация гидрокарбоната (HCO_3^-) в крови (на величину показателя влияют метаболические и дыхательные нарушения).

SB (Standart Bicarbonate) — концентрация HCO_3^- в крови, приведенная к стандартным условиям ($t = 37^\circ$, $p\text{CO}_2 = 40$ мм Hg), показатель состояния метаболических компонентов нарушений КОС (респираторные воздействия исключены).

BB (Buffer Base) — буферные основания, сумма концентрации всех анионов буферных систем (HPO_4^{2-} , HCO_3^- , Pr^- , Hb^-), отражает степень метаболических расстройств и почти не изменяется при респираторных нарушениях крови, показатель мощности буферных систем.

BE (Base Excess) — избыток (дефицит) оснований, показатель разницы отклонений содержания оснований по отношению к должной величине ($\text{BE} = \text{BB}$ больного – NBV), отражает только метаболические нарушения КОС. Увеличение BE свидетельствует о развитии метаболического алкалоза, а уменьшение — метаболического ацидоза. В условиях патологии может достигать ± 30 ммоль/л.

Определение BE позволяет произвести экспресс-расчет количества ммоль кислот или оснований, необходимых для коррекции кислотно-основного состояния по формуле: $0,3 \times \text{масса тела (в кг)} \times \text{величина BE (в ммоль/л)}$. Коэффициент 0,3 — буферные основания 1 кг массы тела приблизительно в 3 раза меньше буферных оснований 1 л крови.

С целью выявления причин и механизмов негазовых форм нарушений КОС определяют дополнительные показатели крови (КТ, молочная кислота) и мочи (титруемая кислотность — ТК).

Анионная разница плазмы (АРП), анионный пробел, анионный просвет, анионный дефицит.

АРП (anion Gap) — это разница концентраций между катионами (Na^+ и K^+) и измеряемыми анионами (Cl^- и HCO_3^-).

$$\text{АРП} = [\text{K}^+]^* + [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]).$$

АРП отражает концентрацию неизмеряемых анионов плазмы, таких как белки, органические кислоты, сульфаты и фосфаты (хотя изменения Ca^{++} и Mg^{++} могут влиять на АРП). АРП помогает в определении причин нарушений при негазовом ацидозе. АРП используют для дифференциальной диагностики негазового ацидоза. * K^+ часто в расчет не принимается, т. к. изменяется мало.

В норме АРП 12 ± 4 (10–20) ммоль/л.

рН мочи (отражает функциональное состояние почек, активность ацидо- и аммониягенеза) утром 6,0–6,4, и 6,4–7,0 вечером. Это показатель, свидетельствующий, насколько организм хорошо усваивает минералы (Ca^{++} , Na^+ , K^+ , Mg^{++}). Если кислотность слишком высокая, организм должен нейтрализовать кислоту, для этого организм заимствует минералы из костей.

рН слюны 6,4–6,8 в течение дня свидетельствует о ферментативной активности пищеварительного тракта, особенно печени и желудка.

Ионограмма Гембла в норме. Графическое изображение закона электронейтральности в плазме: сумма анионов равна сумме катионов.

		153 ммоль/л	153 ммоль/л		
Na^+	142	101		Cl^-	
			24	HCO_3^-	
			41	Prot.^-	
			17		
Mg^{2+}	2				Остаточные анионы
Ca^{2+}	5		11		
K^+	4				

Остаточные анионы: сульфаты, фосфаты, лактат, пируват, кетокислоты и др. анионы органических кислот.

Классификация нарушений КОС организма

Нарушения КОС классифицируются по следующим критериям:

- по направленности изменений $[\text{H}^+]$ и рН — ацидозы и алкалозы;
- по причинам, вызвавшим нарушения, — экзогенные и эндогенные;
- по степени компенсированности — компенсированные, субкомпенсированные и декомпенсированные.

По причинам и механизмам развития: газовые и негазовые, которые, в свою очередь, могут быть метаболическими, выделительными (почечные, желудочные, кишечные), экзогенными.

По течению: острые и хронические.

По первичности нарушений КОС: первичные (изменения $[H^+]$ и $[HCO_3^-]$ и вторичные (изменения в обмене электролитов).

Ацидоз — типовая форма нарушений КОС организма, характеризующаяся абсолютным или относительным избытком во внеклеточной жидкости и жидкой части крови концентрации протонов $[H^+]$ и снижением в них содержания гидрокарбонатного аниона $[HCO_3^-]$.

Алкалоз — типовая форма нарушения КОС организма, характеризующаяся относительным или абсолютным избытком во внеклеточной жидкости и жидкой части крови гидрокарбонатных анионов $[HCO_3^-]$ и одновременным снижением в них концентрации протонов $[H^+]$.

Эндогенные нарушения чаще всего встречаются в клинической практике, так как при многих расстройствах жизнедеятельности организма нарушаются как функции буферных систем, так и физиологических механизмов поддержания КОС на оптимальном уровне.

Экзогенные нарушения КОС возникают в результате поступления в организм веществ кислого или щелочного характера: применяемые с нарушением дозировки и схемы лечения ЛС (например, растворы для искусственного питания); салицилаты; токсические вещества, употребляемые случайно или осознанно (например, метанол, этиленгликоль, паральдегид, сильные кислоты); продукты питания. Потребление большого количества щелочных минеральных вод, молока может привести к алкалозу. Ацидоз может развиваться при использовании синтетических диет (содержащих аминокислоты с кислыми свойствами).

По степени компенсированности нарушения КОС различают:

– *компенсированные*, при которых рН крови* не отклоняется за пределы 7,35–7,45; рН 7,35–7,39 — компенсированный ацидоз; рН 7,41–7,45 — компенсированный алкалоз.

– *декомпенсированные*: ацидоз — рН 7,24 и ниже и алкалоз — рН 7,56 и выше. Субкомпенсированные: ацидоз — рН 7,34–7,25 и алкалоз — рН 7,46–7,55.

По механизмам развития нарушения КОС подразделяют:

– на *газовые и негазовые ацидозы* (метаболические, выделительные: почечные, желудочные, кишечные; экзогенные);

– *газовые и негазовые алкалозы* (метаболические, выделительные, экзогенные);

– *смешанные и комбинированные*.

По клиническому течению выделяют *острые и хронические* нарушения КОС. Для компенсации острых нарушений задействованы чаще только буферные системы организма. В процессе хронических отклонений рН значительное участие принимают уже физиологические механизмы почек, лёгких, других органов и тканей.

По первичности нарушений КОС: *первичные и вторичные*.

В основе развития *первичных ацидозов* (первичного изменения уровня H^+ и HCO_3^-) лежат 4 важнейших механизма либо их сочетания: 1) недостаточное удаление или избыточное образование CO_2 (может наблюдаться при гиповентиляции, мышечной работе); 2) гипоксия различной природы. Дефицит кислорода препятствует нейтрализации ионов водорода до образования воды; 3) образова-

* Изменения даны для артериальной крови.

ние кетокислот (оксимасляной, ацетоуксусной) при быстрой мобилизации липидов в условиях дефицита внутриклеточной глюкозы (голодание, диабетический кетоз, выраженная печёночная недостаточность). Их концентрация может возрасти в 20–30 раз; 4) недостаточное выведение нелетучих кислот почками. В норме почки выводят за сутки сравнительно небольшое количество H^+ (100–200 ммоль/л). Однако стойкое нарушение функции почек постепенно приводит к развитию некомпенсированного ацидоза. Во всех других случаях ацидоз возникает вторично, т. е. в связи с исходными нарушениями электролитного баланса.

Вторичные ацидозы развиваются:

- при избыточной потере панкреатического и кишечного соков, богатых гидрокарбонатами, при поносах, свищах и т. п.;
- надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона, врожденная гипоплазия коры надпочечников, сопровождающаяся гипоальдостеронизмом и нарушением реабсорбции Na^+);
- применении мочегонных средств, блокирующих обмен Na^+ и H^+ , ингибиторов карбоангидразы канальцевого эпителия;
- избыточном выведении Cl^- в случае инфузии больших объемов несбалансированных солевых растворов (изотонического раствора хлорида натрия, раствора Рингера и др.).

Выделительные алкалозы по существу являются вторичными, т. к. связаны с первичным нарушением электролитного баланса. Например, при почечных формах нарушения возникают за счет задержки в организме ионов Na^+ (гипернатриемия) и избыточного выделения H^+ и K^+ .

Критерии оценки нарушений кислотно-основного состояния организма

Для оценки КОС необходимо:

1. Определить, является ли рН нормальным (7,4). Если имеются отклонения, то на какую величину и в каком направлении. Например, рН крови больше 7,40 свидетельствует об алкалозе, а меньше 7,40 — об ацидозе.

2. Установить, находятся ли значения рН в пределах (7,35–7,39 и 7,41–7,45). Это необходимо для установления степени компенсированности нарушений КОС, т. е. нарушения компенсированы или в критических пределах ($> 7,55$ или $< 7,25$) декомпенсированы. Нарушения в пределах 7,34–7,25 и 7,46–7,55 — субкомпенсированные.

3. Оценить pCO_2 . Определить, в каком направлении и на какую величину этот показатель отклоняется от нормы (40 мм рт. ст.). Соответствуют ли изменения pCO_2 по направлению изменениям рН? Значения рН и pCO_2 должны меняться в противоположных направлениях. Если pCO_2 повышается, рН должен снижаться (ацидоз); если pCO_2 снижается, рН должен увеличиваться (алкалоз).

4. Оценить содержание HCO_3^- . Определить, в каком направлении и на какую величину оно отклоняется от 24 ммоль/л. Соответствует ли изменение $[HCO_3^-]$ изменениям рН? Изменения этих показателей должны быть однонаправленными. Если $[HCO_3^-]$ снижается, должен снижаться и рН (ацидоз), а если $[HCO_3^-]$ повышается, должен повышаться и рН (алкалоз).

Необходимо при клинической оценке нарушений КОС выяснить не только направление и величину сдвигов, но и их физиологический смысл (являются ли нарушения первичными или компенсаторными). Например, у больного с СД выявлен метаболический ацидоз и компенсаторное снижение $p\text{CO}_2$.

Если первичным оказалось изменение $[\text{HCO}_3^-]$, то нарушение КОС по этиологии метаболическое; если первичен сдвиг $p\text{CO}_2$ — респираторное. Если изменены в соответствии со сдвигом рН оба показателя, речь идет о смешанном дыхательно-метаболическом расстройстве.

8.3.2. АЦИДОЗЫ И АЛКАЛОЗЫ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КОМПЕНСАЦИИ, ПРИНЦИПЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

К типовым формам нарушений кислотно-основного состояния относятся ацидозы и алкалозы.

Газовый ацидоз (респираторный, дыхательный) характеризуется повышением концентрации в крови H^+ вследствие накопления в ней углекислоты (гиперкапнии), $p\text{H}\downarrow$, $p\text{CO}_2\uparrow$ (в клинике встречается довольно редко).

Причины острого респираторного ацидоза:

- высокая концентрация CO_2 во вдыхаемом воздухе;
- нарушение проходимости дыхательных путей (бронхоспазм, ларингоспазм, аспирация);
- нарушения дыхательной функции лёгких (тяжёлая пневмония, пневмоторакс, гемоторакс, отёк лёгких);
- угнетение дыхательного центра (анестетики, седативные препараты, черепно-мозговая травма, инсульт);
- нарушения кровообращения (сердечная недостаточность, массивная тромбоэмболия);
- нервно-мышечные расстройства (приступ миастении, курареподобные вещества, токсины);
- ятрогенные воздействия: неадекватная ИВЛ, избыточное введение в организм CO_2 во время наркоза.

Ухудшение вентиляции лёгких вызывает задержку CO_2 в организме. Гиперкапния и гипоксия приводят к росту содержания КА в крови и повышению АД за счет возбуждения сосудодвигательного центра (развивается спазм артериол, в первую очередь лёгочных); отмечается увеличение ЧД, ЧСС, МОК, УО; могут возникнуть аритмии, беспокойство, наступить кома.

Причины развития хронического респираторного ацидоза:

- угнетение дыхательного центра (опухоль мозга, хроническая передозировка седативных препаратов);
- хронические обструктивные заболевания лёгких (эмфизема, хронический бронхит и др.);
- нарушения нервно-мышечной передачи (рассеянный склероз, полиомиелит, мышечная дистрофия, повреждения спинного мозга);
- кифосколиоз, ожирение, вызывающие снижение вентиляции.

При хронической дыхательной недостаточности обмен H^+ внеклеточной жидкости на Na^+ и Ca^{2+} костей приводит к развитию остеопороза, а на ионы

K^+ — гипокалиемии с возможным развитием аритмии. Снижение активности адренорецепторов вызывает ослабление сердечной деятельности и падение АД. Значительный избыток CO_2 приводит к одышке и даже к диспноэ, ослаблению сердечной деятельности и падения АД, брадикардии, вплоть до остановки сердца. Прогрессирует нарушение ЦНС, развивается спутанность сознания, может наступить кома. Компенсаторные изменения при хроническом респираторном ацидозе служат причиной возрастания показателей ВВ и СВ. ВЕ. Лечение острого дыхательного ацидоза направленно на ликвидацию или уменьшение дыхательной недостаточности (восстановление проходимости дыхательных путей), оптимизацию периферического кровообращения и коррекцию метаболических нарушений в тканях.

При хронической дыхательной недостаточности также необходимо восстановление проходимости дыхательных путей (бронхолитики, отхаркивающие); оксигенотерапия; ИВЛ (если pCO_2 больше 50–70 мм рт. ст.); введение гидрокарбоната или трисамина, если крайне выражен ацидоз.

Респираторный (газовый, дыхательный) алкалоз является следствием альвеолярной гипервентиляции и гипокапнии (снижение pCO_2 ниже 35 мм Нг), $pH \uparrow$, $pCO_2 \downarrow$ (встречается довольно редко).

Причины развития острого респираторного алкалоза:

- пребывание на высокогорье;
- стимуляция дыхательного центра (патология ЦНС-инсульт, опухоль, отравление салицилатами, окисью углерода);
- гипервентиляция при гипоксии (пневмония, выраженная анемия, застойная сердечная недостаточность, тромбоэмболия лёгочной артерии, астма);
- гипервентиляция при ИВЛ.

Снижение pCO_2 при газовом алкалозе рефлекторно ведет к падению АД, а также к спазму артерий мозга, вплоть до ишемического инсульта. При длительной гипервентиляции лёгких может развиваться коллапс. Развивающаяся в условиях алкалоза гипокальциемия становится причиной повышения нервно-мышечной возбудимости и может приводить к судорожным явлениям (тетании). У пациентов часто отмечают беспокойство, головокружение, парестезии, сердечные аритмии (результат гипокалиемии), в тяжёлых случаях наблюдается спутанность сознания, обмороки.

Хронический респираторный алкалоз имеет место в условиях хронической гипокапнии, которая стимулирует компенсаторный ответ почек, что выражается в значительном снижении $[HCO_3^-]$ плазмы (для проявления максимального почечного ответа требуется до 4–5 суток).

Важнейшим механизмом компенсации гипокапнии является снижение возбудимости дыхательного центра, приводящее к задержке CO_2 в организме. Компенсация осуществляется преимущественно за счет освобождения протонов из тканевых негидрокарбонатных буферов. Ионы водорода перемещаются из клеток во внеклеточное пространство в обмен на ионы калия (возможно развитие гипокалиемии) и образуют при взаимодействии с HCO_3^- угольную кислоту. Выход протонов из клеток может вызвать развитие внутриклеточного алкалоза.

Долговременная компенсация к развившемуся алкалозу связана с почечным механизмом компенсации: секреция протонов снижается, что выражается уменьшением выведения органических кислот и аммиака. Наряду с этим угнетается реабсорбция и стимулируется секреция гидрокарбоната, что способствует уменьшению его уровня в плазме крови и возвращению рН к норме.

Показатели ВВ и SB и BE снижаются при компенсации газового алкалоза.

Принципиальным в терапии острого респираторного алкалоза является устранение гипервентиляции и дефицита CO_2 в организме. При компенсированных и субкомпенсированных состояниях дополнительных вмешательств не требуется, а при декомпенсации необходимы дополнительные меры по устранению метаболических нарушений в тканях.

При хроническом респираторном алкалозе необходимо лечение основного заболевания, медикаментозное угнетение дыхательного центра (наркотические анальгетики при возбуждении дыхательного центра), оксигенотерапия, симптоматическое лечение.

Негазовый ацидоз — самая грозная и наиболее часто встречающаяся форма нарушений КОС. Чаще всего развивается при накоплении в крови нелетучих продуктов обмена и первичном снижении гидрокарбонатов вследствие избыточного образования нелетучих органических кислот, что приводит к снижению рН внутриклеточной среды организма. Показатели рН, HCO_3^- , ВВ, SB, BE снижены.

Метаболический ацидоз. Основные причины его развития:

- повышение уровня молочной и пировиноградной кислот в тканях (разные виды гипоксии), поражения печени, тяжёлая физическая нагрузка, инфекции и др.);
- накопление других органических и неорганических кислот (обширные воспалительные процессы, ожоги, инфекции, травмы и др.);
- повышение уровня КТ — кетоацидоз (ИЗСД, голодание, нарушение функции печени, лихорадка, алкогольная интоксикация и др.).

Выделительный ацидоз. Основными причинами развития являются: а) потеря оснований, обусловленная гиперсаливацией (стоматит, отравление никотином, токсикоз беременных, гельминтозы), нарушением функций ЖКТ (диарея, фистулы тонкой кишки); б) патология почек (задержка органических кислот при почечной недостаточности — диффузный нефрит, уремия, гипоксия тканей почек, интоксикация сульфаниламидами); в) применение калийсберегающих диуретиков.

Экзогенный ацидоз. Причины развития: а) длительное употребление продуктов питания и питья, содержащих большое количество кислот (например, яблочной, лимонной); б) прием лекарственных средств, содержащих кислоты и их соли (например, аспирин, хлористого кальция, лизина, HCl и др.); в) отравление метанолом, этиленгликолем, толуолом; г) переливание больших количеств кровезамещающих растворов и жидкостей для парентерального питания, рН которых обычно ниже 7,0.

Клинические проявления негазового ацидоза зависят от основного патологического процесса, его длительности и тяжести нарушения КОС.

При остром негазовом ацидозе снижение pCO_2 крови вследствие гипервентиляции приводит к снижению возбудимости дыхательного центра. Возможно

появление дыхания Куссмауля, характерного для диабетической, печёночной или уремической комы. Отмечается снижение АД, возникновение аритмий, спутанность сознания и наступление комы. При гиперкалиемии и низком содержании K^+ в миокарде возможно развитие фибрилляции желудочков сердца, чему способствует усиленная секреция КА надпочечниками, стимулируемая \downarrow рН.

Хронический негазовый ацидоз чаще имеет место при хронической почечной недостаточности, когда почки не в состоянии экскретировать кислоты при увеличении их продукции. $[HCO_3^-]$ у таких пациентов в конечной стадии болезни обычно снижено до 12–20 ммоль/л.

Хронический негазовый ацидоз может проявляться слабостью, недомоганием и анорексией, связанными с основным заболеванием.

Терапия негазового ацидоза направлена на устранение причины, его вызвавшей, и восстановления резерва гидрокарбоната и калиевого гомеостаза.

При *остром негазовом ацидозе* рекомендуется:

- устранение причины основного заболевания, его лечение;
- введение трисамина или гидрокарбоната Na^+ при снижении рН до 7,12 и ниже;
- восполнение дефицита K^+ при его снижении;
- ИВЛ;
- при диабетическом кетоацидозе — инсулин, физраствор;
- при алкоголизме — глюкоза, солевые растворы;
- при диарее — коррекция водно-электролитного обмена;
- при острой почечной недостаточности — гемодиализ или перитонеальный диализ и др.

При *хроническом негазовом ацидозе* необходимо:

- лечение основного заболевания (СД, алкоголизма, сердечной, печёночной, почечной недостаточности, отравлений);
- введение оснований при уровне гидрокарбоната в плазме крови менее 12 ммоль/л или рН 7,2 и ниже (рег ос таблетки $NaHCO_3$);
- коррекция водно-электролитного обмена;
- улучшение микроциркуляции в тканях;
- при почечной недостаточности введение гидрокарбонатных буферных растворов под контролем рН (если меньше 7,2);
- симптоматическое лечение.

Негазовый алкалоз развивается при накоплении в организме избытка оснований в результате потери ионов водорода или чрезмерного потребления щелочных веществ. рН \uparrow , $HCO_3^- \uparrow$, ВВ, SB, BE повышены.

Метаболический алкалоз. Причины: а) первичный альдостеронизм, который возникает при опухолях (аденоме, карциноме) или гиперплазии клубочковой зоны коры надпочечников; б) вторичный гиперальдостеронизм (стимуляция продукции альдостерона клубочковой зоны коры надпочечников воздействиями вненадпочечникового происхождения, т. е. вторично); в) гипофункция паращитовидных желез (снижение содержания в крови $Ca^{++} \downarrow$ (гипокальциемия) и $[Na_2HPO_4]$ (гиперфосфатемия)).

Выделительный алкалоз. Причины: а) потеря большого количества HCl при неукротимой рвоте, пилоростенозе, кишечной непроходимости; хлордиарея — врожденный метаболический алкалоз (патологические изменения в кишечнике, приводящие к потере Cl⁻ и K⁺; б) выделение избыточного количества протонов почками при приеме диуретиков, особенно петлевых и тиазидных; в) муковисцидоз (потеря хлоридов с потом); г) уменьшение содержания K⁺ в организме, вызывающее переход H⁺ в клетки и повышение выделения их с мочой.

Экзогенный алкалоз. Причины: а) введение больших количеств HCO₃⁻ (терапия раствором гидрокарбоната натрия); б) длительный прием продуктов питания и питья (минеральных вод), содержащих большое количество щелочей; в) злоупотребление слабительными; г) нарушение выделения HCO₃⁻.

Клинически негазовый алкалоз может иметь острое и хроническое течение.

При остро возникающих нарушениях увеличение рН при негазовом алкалозе снижает возбудимость дыхательного центра. Гиповентиляция, как и затруднение диссоциации гемоглобина в щелочной среде, способствует гипоксии. Накопление недоокисленных продуктов наряду с повышением рСО₂ частично компенсирует избыток оснований. Вместе с тем гипокалиемия может привести к предсердножелудочковым аритмиям, мышечной слабости, гипорефлексии, полиурии и полидипсии, ослаблению перистальтики кишечника, вплоть до динамической непроходимости. Наблюдаются признаки повышения нервно-мышечной возбудимости, спутанности сознания и ступора, а также гиповолемии. Если при алкалозе снижается уровень кальция, могут развиваться спазмы скелетной мускулатуры, симптомы тетании, гипокальциемические судороги. Недостаток K⁺ в организме при алкалозе способствует потере H⁺ с мочой и у больных может выделяться кислая моча — «парадоксальная ацидурия».

Хронический негазовый алкалоз возникает в результате нарушений экскреции HCO₃⁻ (вследствие действия минералокортикоидов), потери H⁺ из ЖКТ, терапии диуретиками. Клинически больные могут не предъявлять жалоб. При тяжелой гипокалиемии и глубоком алкалозе может возникнуть снижение моторики ЖКТ и кишечная непроходимость.

Необходимо отметить что при алкалозе вследствие нарушения в крови соотношения между ионами Na⁺ и Cl⁻ часто имеют место абсолютная или относительная гипернатриемия. Следовательно, негазовый алкалоз может быть гипернатриемическим или гиперхлоремическим. Обычно гипохлоремия сочетается с гипокалиемией.

Терапия негазового алкалоза направлена на устранение причин, вызвавших основное заболевание, и его лечение; восстановление нормального уровня гидрокарбоната в крови, ОЦК, объема внеклеточной жидкости, дефицита K⁺, восстановление электролитного баланса.

Легкой и средней тяжести негазовые алкалозы не требуют специфического лечения. В тяжелых случаях требуется экстренное проведение комплексных мероприятий (восстановление нормоволемии, введение NaCl и KCl).

Сдвиги и компенсаторные реакции при различных нарушениях КОС представлены в табл. 17.

Часто у больного может быть больше одного нарушения КОС (сочетанные нарушения). Их проявления зависят от тяжести отдельных нарушений и их специфики. Наличие однонаправленных нарушений (комбинированные) увеличивает вероятность изменений рН до опасной для жизни величины, тогда как разноразнонаправленные отклонения (смешанные) оказывают взаимнокомпенсирующее воздействие, зачастую делают возможным поддержание концентрации ионов водорода в пределах физиологической нормы.

Так, разнонаправленные нарушения КОС имеют место у больных с тяжёлым гастроэнтеритом. Такие пациенты испытывают как рвоту, вызывающую потери HCl (выделительный алкалоз), так и понос, приводящий к развитию метаболического ацидоза.

Таблица 17

Сдвиги и компенсаторные реакции при нарушениях КОС

Вид нарушений КОС		Первичные нарушения	Реакция компенсации
Газовый (респираторный) ацидоз	острый	↓рН, ↑рСО ₂	норма или слабо ↑НСО ₃ ⁻
	хронический	↓рН, ↑рСО ₂	↑НСО ₃ ⁻
Газовый (респираторный) алкалоз	острый	↑рН, ↓рСО ₂	норма или ↓НСО ₃ ⁻ (при длительности часы)
	хронический	↑рН, ↓рСО ₂	↓НСО ₃ ⁻
Негазовый* (нереспираторный) ацидоз	острый	↓рН, ↓НСО ₃ ⁻	↓рСО ₂
	хронический	↓рН, ↓НСО ₃ ⁻	↓рСО ₂
Негазовый* (нереспираторный) алкалоз	острый	↑рН, ↑НСО ₃ ⁻	↑рСО ₂
	хронический	↑рН, ↑НСО ₃ ⁻	↑рСО ₂

* негазовый: метаболический, выделительный, экзогенный.

Однонаправленное нарушение КОС имеет место у беременных женщин. У них в первом триместре имеется дыхательный алкалоз и началась рвота (выделительный алкалоз). Повышение концентрации гидрокарбоната и снижение рСО₂ приводит к значительному повышению рН.

9. ПАТОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА. ОПУХОЛИ

9.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ, ВИДЫ ОПУХОЛЕЙ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

Опухоль (от лат. tumor; синонимы: от греч. onkoma — опухоль, onkos — масса, объем) рассматривают как новообразование (от греч. blastos — росток, зародыш) «есть избыточное, продолжающееся после прекращения действия вызвавших его причин, не координированное с организмом, патологическое разрастание тканей, состоящее из клеток, ставших атипичными в отношении дифференцировки и роста и передающих эти свойства своим производным» (Л. М. Шабад).

Наука или клиническая дисциплина, изучающая соответственно общие или конкретные причины возникновения, механизмы развития, методы и средства распознавания, предупреждения и лечения опухолей, получила название *онкология*.

В зависимости от клинико-морфологических особенностей все опухоли принято делить на доброкачественные и злокачественные. Основными критериями, позволяющими отдифференцировать доброкачественную опухоль от злокачественной, являются характер роста, склонность к метастазированию и развитию истощения — кахексии. Доброкачественная опухоль растет, отодвигая, сдавливая, но не разрушая здоровые ткани (экспансивно). Для злокачественных опухолей характерен инфильтрирующий, инвазивный и деструктивный рост: они прорастают в здоровые ткани и разрушают их в ходе этого процесса. Злокачественные опухоли дают метастазы и сопровождаются истощением; доброкачественные не метастазируют и не приводят к кахексии.

Эпидемиология опухолей. Злокачественные новообразования относятся к числу самых распространенных заболеваний человека, их количество неуклонно и быстро нарастает. С конца XIX столетия, когда рак занимал 7–8-е место в структуре заболеваемости и смертности населения в России, он передвинулся к середине XX столетия на 2-е место и прочно удерживает эту позицию, уступая лидирующее положение только сердечно-сосудистым заболеваниям.

Среди важнейших причин роста злокачественных опухолей называют следующие:

- улучшение диагностики в связи с разработкой и внедрением многих новых, обладающих большой разрешающей возможностью методов обследования пациентов (рентгенологическое, эндоскопическое, ультразвуковое и др.);
- более тщательный учет онкологических больных;
- увеличение средней продолжительности жизни населения (злокачественные новообразования, в особенности рак — это удел людей пожилого и старческого возраста: в возрасте 70 лет, например, мужчины имеют в 100 раз больше шансов заболеть раком, а женщины — в 70 раз, чем в 30 лет);
- загрязнение окружающей среды канцерогенами в связи с развитием промышленности и все более интенсивным использованием атомной энергии, испытаниями атомного оружия, применением в народном хозяйстве, медицине, научных исследованиях различного рода изотопов;
- значительные успехи медицины в лечении и предупреждении многих, в первую очередь, инфекционных форм патологии (чумы, оспы, холеры, туберкулеза и др.). В результате удельный вес заболеваний, в лечении и профилактике которых наши успехи существенно скромнее, заметно возрастает.

Распространенность опухолей вообще и их отдельных форм в разных странах мира, среди различных этнических групп населения одной и той же страны различна. Так, самая высокая заболеваемость раком среди мужчин отмечена в Австрии, среди женщин — в Чили; наиболее низкая — в Португалии. Примерно 40 % всех злокачественных новообразований, регистрируемых в мире, составляет рак желудка.

Анализ данных об эпидемиологии рака говорит о том, что в его возникновении и развитии важное значение принадлежит не одному, а многим факторам. Определенное значение имеют климатические условия, генетические особенности популяции людей, живущих в том или ином районе планеты, плотность и характер промышленных предприятий и связанная с ними степень загрязнения

среды канцерогенными агентами, вредные привычки, разные в различных районах мира, особенности питания, пол, возраст и др.

Распространение опухолей в филогенезе. Опухоли не являются уделом только человека. Опухолевидные разрастания встречаются уже у растений — на корнях, стеблях, плодах. Опухоли выявляются у насекомых (у мушки дрозофилы), встречаются у рыб, земноводных, пресмыкающихся, у птиц. Количество и разнообразие форм опухолевого роста у представителей класса млекопитающих особенно велико. Человек в этом плане лидирует.

Анализ имеющихся сведений о распространении опухолей в филогенезе выявляет следующие закономерности опухолевого роста:

- опухоли встречаются у всех видов животных организмов; любой многоклеточный животный организм способен дать начало опухолевому зачатку;

- по мере усложнения животных организмов возрастает частота спонтанно возникающих опухолей, количество опухолей эпителиально-тканного происхождения, больший процент составляют злокачественные новообразования, увеличивается разнообразие форм опухолей, течение опухолевой болезни при сходных формах становится все более злокачественным;

- для каждого вида животных организмов характерен свой спектр опухоли. Так, у крупного рогатого скота, овец, свиней около 80 % опухолей составляют лейкозы, самой частой опухолью у мышей является аденокарцинома молочной железы, у собак — саркома наружных половых органов и т. д. У человека (без учета пола, возраста, страны проживания) наиболее распространены рак желудка, лёгких, грудной железы, матки.

Опухоли — древнейшая форма патологии. Они поражали животных организмы многие миллионы лет назад, о чем свидетельствует изучение останков (костей) динозавров. Опухоли обнаружены у египетских мумий, возраст которых более 2000–3000 тыс. лет.

Классификация опухолей

Международная классификация опухолей построена по патогенетическому принципу с учетом их морфологического строения (вида клеток, тканей, органов), локализации, особенностей структуры в отдельных органах (органоспецифические, органонеспецифические), клинического течения (доброкачественные и злокачественные). Согласно этой классификации выделяют семь групп опухолей (включающих более 200 наименований).

Эпителиальные органонеспецифические опухоли:

- доброкачественные — папиллома (от лат. *papilla* — сосочек, греч. *ота* — опухоль), аденома (от греч. *aden* — железа);

- злокачественные — рак на месте (*in situ*), плоскоклеточный рак, аденокарцинома (от греч. *aden* — железа; *karkinos* — рак).

Эпителиальные органоспецифические и железистые опухоли:

- доброкачественные — аденома, эпителиома, фиброаденома;

- злокачественные — рак, рак на месте (*in situ*) и др.

Мезенхимальные опухоли:

- доброкачественные — фиброма, остеома, липома, миома и др.;

- злокачественные — фибро-, остео-, липо-, миосаркома и др.

Опухоли меланинообразующей ткани:

- доброкачественные — невусы (от лат. *naevus* — родимое пятно) — опухолеподобные образования;

- злокачественные — меланомы (от греч. *melanos* — темный, черный; *oma* — опухоль) — истинные опухоли.

Опухоли центрального и периферического отделов нервной системы и оболочек мозга (нейроэктодермальные и менингососудистые):

- доброкачественные — астроцитомы, менингиомы и др.;

- злокачественные — астробластома, менингеальная саркома и др.

Опухоли системы крови (гемобластозы):

- системные — лейкозы, плазмоцитомы, эритремии;

- регионарные — лимфомы (лимфосаркома, лимфогранулематоз).

Тератомы (от греч. *teratos* — урод, уродство):

- доброкачественные — тератомы;

- злокачественные — тератобластомы.

9.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Выделяют следующие основные биологические особенности опухолей, отличающих их от гомологичной нормальной ткани.

1. Универсальным, коренным признаком любой опухоли (и злокачественной и доброкачественной) является **относительная автономность и нерегулируемость роста**. Независимость скорости роста опухоли от интегративных влияний целостного организма, «функциональная глухота» (А. С. Салямон) — вот главная отличительная черта опухолевого роста.

К числу важнейших из известных причин и механизмов бесконтрольной и беспредельной пролиферации клеток опухоли относят следующие:

- значительное понижение у опухолевых клеток контактного торможения.

Клетки нормальной ткани в культуральной среде растут монослоем — по достижении определенной плотности популяции, при контакте с соседними клетками деление прекращается. Опухолевые клетки, размножаясь, образуют, как правило, многослойные культуры;

- отсутствие лимита клеточного деления Хейфлика, характерного для клеток нормальных тканей;

- снижение интенсивности синтеза в ткани опухолей кейлонов (веществ, вырабатываемых зрелыми клетками, специфически подавляющих митотическую активность пролиферирующих клеток) и понижение чувствительности к их действию клеток опухоли;

- различие в микрорельефах нормальной и опухолевой клеток. Множественность микроворсинок клетки злокачественной опухоли существенно увеличивает ее поверхность, позволяя захватывать большие количества необходимых для жизнедеятельности метаболитов и ионов, ослабляет межклеточные контакты.

2. Упрощение структурно-химической организации (**атипизм, анаплазия**), снижение уровня дифференцировки опухолевой ткани, сближающее ее по ряду

признаков и свойств с эмбриональной. Различают несколько видов атипизма: морфологический, биохимический, биофизический, энергетический, функциональный, иммунологический (антигенный).

Морфологический атипизм, в свою очередь, подразделяется на тканевой и клеточный. Тканевой атипизм выражается в ненормальном, нарушенном соотношении в ткани опухоли стромы и паренхимы, клеточный — касается отклонений в структуре клетки и ее компонентов: изменение величины и формы опухолевых клеток. Преобладают крупные (нередко гигантские многоядерные) клетки, изменяется ядерно-цитоплазматическое соотношение в сторону увеличения. Характерно увеличение количества делящихся клеток, уродливых форм клеточного деления. Меняются количество и структура органоидов (особенно митохондрий).

Одно из наиболее характерных проявлений *биохимического атипизма* — унификация изоферментного спектра некоторых ферментов злокачественной опухоли вне зависимости от ее гистогенеза. При этом изоэнзимная перестройка в различных опухолях человека и животных идет в направлении спектра изоферментов, характерного для гомологичных тканей эмбрионального развития. В клетках опухоли резко преобладают процессы синтеза белка и нуклеиновых кислот над их катаболизмом. Нарушены процессы переаминирования и дезаминирования аминокислот и т. д.

Энергетический атипизм характеризуется переходом на филогенетически более древний неэкономный, расточительный путь получения энергии за счет гликолитического расщепления углеводов. В результате опухоль становится «ловушкой глюкозы», инициирующей каскад явлений, конечным следствием которых является развитие кахексии и нарастающей иммунодепрессии. В опухолях выражен не только анаэробный, но и аэробный гликолиз. Интенсивный гликолиз приводит к накоплению в ткани опухоли промежуточных продуктов обмена углеводов, прежде всего молочной кислоты, рН ткани снижается, развивается ацидоз, в результате нарушается проницаемость лизосомальных мембран, что способствует выходу гидролизатов в клетку.

Функциональный атипизм проявляется в утрате, извращении или, чаще всего, в несоответствии, неподчиняемости выполняемой опухолевой тканью функции регуляторным влияниям организма. Иногда выпадают отдельные функции: в гепатоме, например, перестают синтезироваться желчные пигменты. В ряде случаев клетки опухоли начинают выполнять не присущую им в обычных условиях функцию. Например, клетки опухоли лёгких, бронхов могут синтезировать гормоноподобные вещества.

Под *иммунологическим (антигенным) атипизмом* обычно понимают изменение антигенных свойств опухолевой ткани:

- антигенное упрощение — уменьшение выработки опухолевой клеткой органоспецифических антигенов;
- антигенная дивергенция — синтез опухолевыми клетками не присущих гомологичным клеткам здоровой ткани антигенов, но вырабатываемых другими тканями (например, синтез в гепатоме органоспецифических антигенов селезенки, почки или других органов);

– антигенная реверсия — синтез опухолевыми клетками эмбриональных антигенов. Например, синтез в гепатоме фетального белка α -фетопротеина. Таким образом, одной из постоянных и характерных особенностей атипизма является своеобразный неполный, частичный, «урезанный» «возврат» опухолевых клеток по ряду биологических свойств к той или иной стадии эмбриогенеза нормальных гомологичных клеток.

3. Наследуемость изменений. Клетка, подвергшаяся опухолевой трансформации, при размножении передает приобретенные ею в ходе трансформации свойства своим производным, т. е. образует клон клеток, который и дает начало опухолевому узлу.

4. Инвазивный (инфильтративный) и деструктивный рост — основной критерий злокачественности. Физиологическим прототипом инвазивного и деструктивного роста является внедрение ворсинок хориона в ткань матки во время беременности. Однако механизмы, лежащие в основе такого рода явления в здоровом организме, действуют в ответ на соответствующие стимулы регуляторных (прежде всего гормональных) систем организма и лишь в течение определенного периода времени. У раковых клеток способность к инвазивному и деструктивному росту становится постоянной и идет в разрез с интересами целостного организма. Причины инвазивного роста связаны прежде всего с особенностями самих инвазирующих опухолевых клеток, определяющими их агрессивность. Опухоль выделяет протеолитические ферменты, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс и клетки нормальной ткани. Избыток гидролитических ферментов в опухоли может быть итогом как усиленного синтеза лизосомальных ферментов, так и их утечки через измененные мембраны, а также освобождения при гибели опухолевых и нормальных клеток. Разрушение последних может, по-видимому, быть и результатом их голодания в связи с успешной конкуренцией клеток злокачественной опухоли с соседствующими нормальными клетками за жизненно важные метаболиты.

5. Метастазирование или появление новых очагов опухолевого роста в различных органах и тканях, отдаленных от первичного опухолевого узла. Процесс гематогенного, лимфогенного и гематолимфогенного метастазирования проходит следующие стадии: 1) отрыв одной или группы опухолевых клеток от первичной опухоли и проникновение их в кровеносные или лимфатические сосуды; 2) транспортировка опухолевых клеток по сосудам; 3) имплантация опухолевых клеток в том или ином органе, которая складывается из трех этапов: а) фиксация опухолевой клетки к стенке сосуда; б) пенетрация клеток опухоли за пределы сосудистой стенки; в) пролиферация клеток.

6. Склонность к рецидивированию — повторному появлению опухоли на прежнем месте после ее удаления. Это может быть обусловлено неполным удалением опухолевых клеток, далеко инфильтрирующих здоровую ткань, или заносом их в здоровую ткань во время травматично проведенного оперативного вмешательства; характерна, как правило, для злокачественных новообразований.

7. Системное действие опухоли на организм.

Методы экспериментальной онкологии. Решение важнейших вопросов медицины немислимо без целенаправленных экспериментальных исследований.

Лишь эксперимент позволяет сознательно варьировать условия жизни организма, формы, методы и длительность воздействия на него, т. е. ставить задачи природе и получать на них объективные ответы.

Начало экспериментальной онкологии связывают с 1876 г., когда М. А. Новинскому впервые удалось перевить опухоль (саркому) взрослой собаки щенку. Сегодня различают ауто-, изо-, гомо- (алло-) и гетеро- (ксено-) трансплантацию. Метод трансплантации оказал неоценимую услугу онкологии. С его помощью удалось изучить биологические, морфологические, биохимические, физико-химические, иммунологические и др. особенности опухолевого роста, выяснить многие вопросы его этиологии и патогенеза, рекомендовать способы лечения.

Метод моделирования опухолевой болезни с помощью воздействия на организм химических и физических канцерогенов, введения онкогенных вирусов получил название метода индуцирования, а опухоли, возникшие в результате такого рода воздействий, индуцированных опухолей. Основоположниками этого метода являются два японских исследователя Ямагива и Ишикава.

Метод эксплантации (от лат. ex — из, вне и planto — сажаю) опухолей представляет собой выращивание, культивирование тканей опухоли вне организма в специальных флаконах с питательной средой, содержащихся при определенной температуре.

Первая культура ткани человека получена лишь в 1950 г. Дж. Гейем. Это была культура опухолевой ткани женщины, страдавшей раком шейки матки. По ее инициалам (Helen Lane) культура получила название культуры Hela. Позже был получен целый ряд культур опухолей человека: рака желудка, яичника, поджелудочной железы, ангиосаркомы и многие другие.

Работа с тканевыми культурами помогла дать ответ на многие вопросы онкогенеза. Велика роль метода эксплантации в изучении цитологии опухолей, выяснении их этиологии, различных сторон патогенеза, оценки действия биологически активных веществ, в том числе и предлагаемых для лечения опухолевой болезни.

9.3. ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Опухоли полиэтиологичны. Причиной их развития могут быть различные факторы: химической, физической, биологической природы.

Химические вещества, которые могут вызвать развитие опухоли, называют онкогенными, бластомогенными или канцерогенными.

Первые сведения о возможной роли химических соединений в развитии опухоли появились еще в XVIII в., когда в Англии был описан «рак трубочистов» — рак кожи мошонки, внутренней поверхности бедер, живота у людей, которые с детства на протяжении многих лет занимались чисткой дымовых труб.

Все канцерогенные вещества принято делить на две группы: экзогенные и эндогенные. К экзогенным канцерогенам относятся многие вещества, принадлежащие к разным классам химических соединений: полициклические ароматические углеводороды — ПАУ (бензантрацен, фенантрен, 3,4-бензпирен и др.), цик-

лические амины, аминоказосоединения, анилин и анилиновые красители, нитрозосоединения и др.

Канцерогенный эффект химических соединений определяется химической структурой вещества, особенностями его метаболизма в организме, дозой. Очень важным является характер и путь превращения вещества в организме. Так, бета-нафтиламин у собак и обезьян вызывает развитие опухоли мочевого пузыря. При введении бетанафтиламина мышам и крысам опухоли не возникают. Бетанафтиламин в организме собаки превращается в 2-амино-1-нафтол, у мышей и крыс обмен идет по другому пути. Оказалось, что канцерогенное действие оказывает не сам бетанафтиламин, а продукт его превращения — 2-амино-1-нафтол. Бетанафтиламин является лишь проканцерогеном. В этой связи все канцерогенные вещества подразделяют сейчас на «прямые», не требующие метаболической активации, и «непрямые», или проканцерогены.

После попадания в организм канцерогенного вещества опухоль возникает спустя значительный латентный период, составляющий $1/3-1/7$ продолжительности жизни организма. Для человека это около 12–18 лет.

Наряду с канцерогенезом, т. е. развитием опухоли под влиянием определенных химических соединений, введены понятия: коканцерогенез и синканцерогенез. Под *коканцерогенезом* понимают усиление, потенцирование действия канцерогенов под влиянием веществ, не обладающих онкогенными свойствами. *Синканцерогенезом* называют совместное комбинированное действие различных канцерогенов. При этом может быть как усиление, так и ослабление суммарного канцерогенного эффекта по сравнению с эффектом каждого отдельного компонента.

Установлена возможность трансплацентарного действия канцерогенов с последующим развитием опухоли уже у взрослого организма.

В организме человека и животных могут образовываться эндогенные канцерогенные вещества различной структуры: стероиды, в частности, стероидные гормоны (эстрон, эстрадиол); производные ХС (холестадиены, карцинолипиды); продукты распада аминокислот, например, триптофана, тирозина и др.

К физическим факторам, обладающим достаточно выраженными онкогенными свойствами, относятся рентгеновские лучи, α -, β -, γ -лучи, ультрафиолетовые излучения и некоторые другие.

В настоящее время доказана и роль биологических факторов канцерогенеза (вирусов) в возникновении ряда опухолей. Имеются свидетельства и о роли вирусов в развитии некоторых опухолей у человека (рака шейки матки, молочной железы, лимфомы Беркитта, лейкозов).

Все виды онкогенных вирусов делятся на РНК-содержащие, или ретровирусы, и ДНК-содержащие. РНК-содержащих вирусов обнаружено более сотни. Это лейкозо-саркоматозные комплексы птиц, мышей, обезьян и т. д. ДНК-содержащих вирусов известно примерно наполовину меньше. Различают ДНК-содержащие онкогенные вирусы группы Рарова, аденовирусы, вирусы группы оспы, вирусы группы герпеса.

Свойства ряда вирусов вызывать злокачественную трансформацию нормальных клеток не являются универсальными, строго специфичными. Например, вирусы группы оспы, герпеса, аденовирусы, как правило, вызывают инфекцион-

ные заболевания, но в определенных условиях могут быть причиной малигнизации клеток. В свою очередь некоторые опухолеродные вирусы могут утрачивать онкогенность и приводить к неопухоловым заболеваниям: вирус саркомы Рауса, например, может быть причиной обычного воспалительного поражения тканей.

Говоря об этиологии болезни, нельзя ограничиться рассмотрением только ее причин. Необходимо учитывать и комплекс неблагоприятных условий, при наличии которых причина может проявить свое болезнетворное действие и вызвать развитие болезни. Имеют значение многие факторы: возраст, пол, наследственность, особенности питания, вредные привычки и др.

Наиболее частые формы опухолей у мужчин — рак желудка и лёгких, у женщин — рак молочной железы, желудка, матки.

В ряде случаев несомненное значение в формировании опухолевой болезни имеет профессия, поскольку люди определенных профессий вынуждены по роду своей деятельности ежедневно систематически на протяжении многих лет жизни сталкиваться с действием одних и тех же канцерогенных вредностей (работа с каменноугольными смолами, бензолом, асбестом, производством парафина, анилиновых красителей, резиновых изделий, асфальтирование дорог и т. п.).

Определенное опосредованное значение, по-видимому, могут иметь климатические условия. У жителей южных стран, например, значительно чаще встречается рак кожи, нежели у северян. Особенно резко возрастает поражаемость раковым процессом кожных покровов у людей, переехавших на постоянное место жительства из северных стран в южные.

Развитию опухоли благоприятствует неправильный режим питания: избыточное количество, чрезмерно высокая калорийность пищи, витаминная недостаточность, особенно недостаток в пище витаминов А и Е, общий авитаминоз или гиповитаминоз. Опухоли ЖКТ чаще возникают у людей, злоупотребляющих мясной пищей, жирами животного происхождения, консервированными блюдами, копченостями. Изменение режима питания может существенно повлиять на структуру заболеваемости злокачественными новообразованиями. В некоторых фруктах и овощах обнаружены вещества, обладающие антибластомным действием (индолы — в капусте, кумарины — во многих фруктах и овощах).

Доказана теснейшая связь одной из самых распространенных и вредных привычек — курения — с развитием рака лёгких, гортани, пищевода, желудка, мочевого пузыря, у курильщиков сигар — еще и рака языка, трубок — рака губы. Среди других вредных привычек нужно назвать алкоголизм: опасность заболеть раком для алкоголиков на 30 % выше, чем для людей, не злоупотребляющих спиртными напитками. Особенно неблагоприятна сочетанная приверженность к алкоголю и курению.

В настоящее время большинство исследователей отвергает возможность передачи готовой программы рака по наследству, но считает убедительно доказанной генетическую предрасположенность к опухолевому росту, особенно к следующим видам опухолей: ретинобластоме, саркоме радужной оболочки глаза, злокачественной меланоме кожи, нейрофиброматозу, полипозу толстого кишечника, пигментной ксеродерме, раку желудка, молочной железы, кожи.

9.4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Превращение нормальной клетки в опухолевую называется трансформацией. Процесс, включающий механизмы опухолевой трансформации клетки, каскада явлений, инициируемых ею, и завершающийся образованием опухоли, определяют термином «онкогенез» (от греч. *oncōs* — опухоль; *genesis* — развитие, формирование) или «канцерогенез» (от лат. *cancer* — рак).

Современная концепция онкогенеза получила название концепции онкогена. основополагающие положения ее были сформулированы в 1981–1985 гг. Этому предшествовали сложные поиски ведущего патогенетического звена в механизме опухолевой трансформации. Все исследователи второй половины XX в. признавали, что процесс этот осуществляется на молекулярно-генетическом уровне, но суть этих изменений трактовалась по-разному.

Существовали три альтернативные концепции канцерогенеза.

Мутационная концепция. Суть мутационной концепции заключается в следующем: нормальная клетка превращается в опухолевую в результате структурных изменений в генетическом материале, т. е. мутаций. Различают три ее варианта. Первый вариант концепции касается хромосомных aberrаций и геномных мутаций, затрагивающих значительную часть генома. Второй вариант учитывает еще и точечные или генные мутации. Третий вариант касается возможности участия в канцерогенезе мутации регуляторных генов.

О возможной роли мутационных механизмов в канцерогенезе свидетельствуют следующие факты:

- мутагенность подавляющей части (90 %) известных канцерогенов и канцерогенность (онкогенность) большинства (у 85–87 % исследованных образцов) мутагенов;

- обнаружение в клетках ряда опухолей человека и животных так называемых маркерных хромосом (например, 22-я хромосома — филадельфийская) при миелоцитарном лейкозе человека и др.;

- резкое увеличение (в 20–50 раз) заболеваемости лейкозом и опухолевой болезнью людей с различного рода генетическими дефектами (при болезни Дауна, при синдромах Клайнфельтера, Шерешевского–Тернера и др.).

Эпигеномная концепция канцерогенеза. Согласно эпигеномной концепции канцерогенеза в основе превращения нормальной клетки в злокачественную лежат не изменения в структуре генетического материала, а нарушения реализации генетической информации, стойкие нарушения регуляции генной активности. Под влиянием тех или иных канцерогенных воздействий (химический или физический канцероген, онкогенный вирус) происходит сдвиг в строго специфичной для каждой ткани регуляции генной активности: дерепрессируются те группы генов, которые в данной ткани должны быть зарепрессированы и (или) блокируются другие гены, должны быть активными. В результате клетка в значительной мере утрачивает присущую ей специфику, становится нечувствительной или малочувствительной к регуляторным влияниям целостного организма, неуправляемой. Эпигеномная концепция канцерогенеза удачно объясняет целый ряд особенностей неоплазмы: явления изоферментного упрощения, антигенной

реверсии, выработку некоторыми опухолями гормонов, не присущих клеткам гомологичной ткани.

Вирусогенетическая концепция канцерогенеза. Автором вирусогенетической концепции является Л. А. Зильбер (1948). По его мнению, опухолевая пролиферация есть результат привнесения в генетический материал клетки новой генетической информации онкогенными вирусами. Главным свойством онкогенных вирусов является их способность разорвать цепочку ДНК клетки и объединиться, интегрироваться с ее обрывками, т. е. с клеточным геномом. Проникнув в клетку, вирус, освободившись от белковой оболочки под влиянием содержащихся в нем ферментов, встраивает свою ДНК в генетический аппарат клетки. Привнесенная вирусом новая генетическая информация меняет характер роста и поведение клетки, превращая ее в злокачественную. При размножении такой клетки приобретенные ею новые свойства передаются дочерним клеткам.

Открытие явления обратной транскрипции, опровергающей центральную догму генетики, согласно которой списывание генетической информации возможно только в одном направлении — ДНК – РНК – белок — и обнаружение в РНК-содержащих вирусах (ретровирусах) специального фермента — ревертазы или обратной транскриптазы, обеспечивающего процесс обратной транскрипции, позволили понять, как действуют и РНК-вирусы. Вначале синтезируется ДНК-овая копия их РНК, которая и встраивается затем в геном клетки. В процессе обратной транскрипции на концах ДНК-копии формируются одинаковые последовательности (большие терминальные повторы, LTR), играющие роль в трансформации нормальной клетки в опухолевую.

Современные представления о молекулярно-генетических механизмах неопластической трансформации. Концепция онкогена. Наличие альтернативных точек зрения на природу неопластической трансформации в 70-х гг. XX в. уступило место их сближению. Все более очевидным становилась правомерность участия в канцерогенезе и мутационных, и эпигеномных, и вирусогенетических процессов, включающихся в механизм опухолевой трансформации последовательно.

Возникновение опухоли — это многостадийный процесс, включающий три этапа (стадии).

1-я стадия — инициация (трансформация) — приобретение исходной нормальной клеткой способности беспредельно размножаться. Все теории, подготовившие базу для открытия молекулярных механизмов канцерогенеза, исходили из общей предпосылки, что превращение нормальной клетки в опухолевую является результатом стойких изменений в геноме клетки — мутации одного из генов, регулирующих клеточное размножение. Вследствие этого клетка становится иницированной (потенциально способной к неограниченному размножению), но требующей для проявления этой способности ряда дополнительных условий.

Иницирующими факторами могут служить различные канцерогены, вызывающие повреждения ДНК.

Установлено, что в нормальных клетках в ДНК имеется участок, гомологичный по нуклеотидному составу онкогену вирусов. Иными словами, для каждого из 20 известных ретровирусных онкогенов в геноме нормальных и опухолевых клеток различных видов животных имеется свой клеточный аналог.

В нормальных клетках клеточный аналог вирусного онкогена неактивен и назван протоонкогеном. В опухолевых клетках он активен и называется клеточным онкогеном. Переход неактивного клеточного онкогена (протоонкогена) в активный клеточный онкоген происходит под влиянием химических, физических и биологических канцерогенов.

2-я стадия — промоция или активация опухолевых клеток. Трансформированные клетки длительное время могут оставаться в ткани в неактивной форме, а дополнительное воздействие различных факторов — промоторов — запускает амплификацию онкогенов, активирует новые протоонкогены, вызывает дополнительные генные и хромосомные aberrации, обуславливает включение промотора.

Промоторы — химические вещества, которые сами не вызывают повреждения и не являются канцерогенами, но их постоянное воздействие на инициированные клетки приводит к возникновению опухоли. Вследствие этого опухолевые клетки, находившиеся в латентном состоянии, начинают интенсивно размножаться, образуя первичный опухолевый узел. Главное в промоции — стимуляция клеточного деления, вследствие чего создается критическая масса инициированных клеток, что обуславливает высвобождение инициированных клеток из-под тканевого контроля и способствует мутационному процессу.

Выделяют следующие основные механизмы активации онкогенов.

Включение (вставка) промотора. Промотор — это участок ДНК, с которым связывается РНК-полимераза, иницируя транскрипцию онкогена. Проявлению активирующего действия промотора способствует его расположение рядом с протоонкогеном. В роли промоторов для протоонкогенов могут выступать ДНК-копии определенных участков онковирусов, а также «прыгающие гены», которые представляют собой мобильные сигналы ДНК, способные перемещаться и встраиваться в разные участки генома клеток.

Амплификация, т. е. увеличение числа (копий) протоонкогенов, которые в норме обладают небольшой активностью. В итоге общая активность может привести к опухолевой трансформации клетки.

Транслокация протоонкогенов. Установлено, что перемещение протоонкогена в локус с функционирующим промотором превращает его в клеточный онкоген.

Мутации протоонкогенов. Введение в геном клетки хотя бы одной копии клеточного онкогена (мутация) сопровождается активацией протоонкогенов.

Вслед за превращением протоонкогенов в активные клеточные онкогены начинается экспрессия активных клеточных онкогенов. Она проявляется в увеличении синтеза онкобелков или в синтезе структурно измененных онкобелков.

3-я стадия — опухолевая прогрессия — стойкое качественное изменение свойств опухоли в сторону малигнизации, возникающее по мере ее роста. Опухолевая прогрессия — это не просто увеличение опухоли в размерах, это качественное изменение ее части с появлением по существу новой опухоли, обладающей ранее отсутствующими свойствами, что может быть связано с отбором клеточных клонов, а также с мутацией опухолевых клеток. Прогрессия опухоли осуществляется путем отбора клеточных популяций с их непрерывным развитием в направлении все большей автономии, деструктивного роста, инвазивности,

способности к образованию метастазов и приспособляемостью к меняющимся условиям существования.

Опухолевая прогрессия в отличие от дифференцировки нормальных тканей происходит независимо, несопряженно. Поэтому развитие опухоли никогда нельзя считать завершенным. Прогрессия опухоли касается и первичных и вторичных признаков. Первичным признаком опухоли является нерегулируемый рост, а остальные свойства — скорость роста, инвазивность опухоли, метастазирование и т. д. — вторичные признаки, которые и изменяются в ходе прогрессии).

Трансформации нормальных клеток в опухолевые, промоции и опухолевой прогрессии способствует ряд факторов: снижение антибластомной резистентности и противоопухолевого иммунитета (иммунодепрессия, иммунодефицит, ослабление «кейлонного надзора» за опухолью, эндокринный дисбаланс, гормонально-метаболические нарушения и др.

Природа продуктов деятельности онкогенов и механизмы их действия. Продукты деятельности онкогенов (онкобелки) в следовых количествах синтезируются и в нормальных клетках, функционируя как регуляторы чувствительности их рецепторов к факторам роста или как синергисты последних. Многие онкобелки гомологичны или родственны ростовым факторам: тромбоцитарному фактору роста, эпидермальному фактору роста, инсулинподобным фактором роста и др. Находясь под контролем регуляторных механизмов целостного организма, фактор роста действует прерывисто, обеспечивая процессы регенерации. Выйдя из-под контроля, «работает» перманентно, вызывая неудержимую пролиферацию и подготавливая почву для процесса малигнизации.

Механизмы действия онкогенов и их продуктов (онкобелков) могут быть сведены к трем основным категориям (рис. 17):

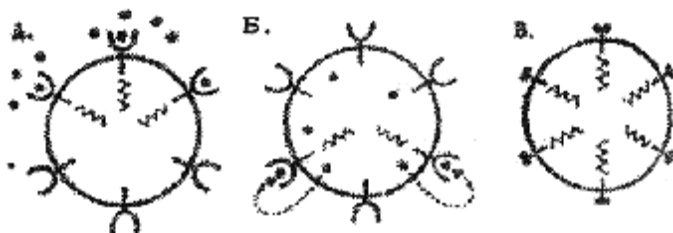


Рис. 17. Схема механизмов митогенной стимуляции нормальных и трансформированных клеток: а — в норме факторы роста (обозначены точками) включают рецепторы (дуги), которые посылают в клетку вторичные сигналы (зубчатые линии), периодически побуждающие клетку к делению; б — при раке, факторы роста, выделяясь в избытке из клетки, стимулируют ее рецепторы и вызывают безудержное деление — синдром «самозатягивающейся петли»; в — модифицированные в результате мутации протоонкогена рецепторы, посылая вторичные сигналы постоянно, вызывают бесконтрольное деление клетки

Продукты онкогенов (онкобелки) могут имитировать действие факторов роста, оказывая влияние на синтезирующие их клетки по аутокринному пути, в результате чего развивается синдром «самозатягивающейся петли».

Онкобелки могут модифицировать рецепторы факторов роста, имитируя ситуацию, возникающую при взаимодействии рецептора с соответствующим фактором роста, не нуждаясь в его действии.

Продукты онкогенов могут действовать на ключевые внутриклеточные процессы, участвующие в контроле роста клеток, как мессенжеры по типу интракринального взаимодействия. В этой ситуации внешний стимул клетке не нужен. Так, продукт гена *src*, являющийся тирозинпротеинкиназой, может оказывать воздействие на митотическую активность клетки, влияя на фосфорилирование ключевых регуляторных белков. Аналогичный результат может обеспечить продукт гена *ras*, опосредованно стимулирующий активность аденилатциклазы.

Многоэтапность опухолевой трансформации. В становлении неопластического фенотипа принимает участие не один онкоген, а последовательное включение нескольких, по меньшей мере, двух онкогенов, что и лежит в основе еще одного, характерного для канцерогенеза, явления — многоэтапности, многоступенчатости процесса. Решающими являются два этапа. Первый — иммортализация популяции клеток, т. е. процесс, вызывающий их способность беспредельно размножаться. В этом этапе принимают участие «ядерные» онкогены, онкобелки которых поступают в ядро. Второй этап — процесс, меняющий характер роста клетки, делающий ее агрессивной, обеспечивающий возможность опухолевым клеткам прорастать в здоровые ткани и разрушать их. К этому причастны в основном мембранные онкогены, онкобелки которых накапливаются в мембранах. Полагают, что непрерывное деление клеток — функция ядра, а агрессивный (инфильтрирующий) рост — преимущественно функция мембран.

Антионкогены и их роль в явлениях опухолевой трансформации. В геноме клетки имеется и второй класс опухолеродных генов — генов-протекторов, или генов-супрессоров (антионкогенов), контролирующих, в отличие от онкогенов, синтез не стимуляторов роста, а его ингибиторов, подавляющих активность онкогена и соответственно размножение клеток и стимулирующих их дифференцировку. Нарушение баланса между ними и определяет результат. Впервые ген-супрессор был обнаружен в 1985 г. при исследовании ретинобластомы — злокачественной опухоли сетчатки глаза у детей. Выяснилось, что в клетках опухоли отсутствует или в результате мутации функционально неактивен ген, локализуемый в длинном плече 13 хромосомы. Кодированный геном ретинобластомы белок (p 110) регулирует активность генов, в частности, онкогенов, вызывающих опухолевую трансформацию клеток сетчатки глаза. Выделенный ген методами генной инженерии был перенесен в безудержно размножающиеся клетки культуры ретинобластомы, после чего раковые клетки стали вырабатывать белок p 110, который блокировал действие онкогена. В результате опухолевые клетки превращались в нормальные. Они жили положенный им срок, старели и погибали.

Последующие исследования показали, что отсутствие гена ретинобластомы обнаруживается в 40 % случаев рака мочевого пузыря, почти во всех случаях рака лёгких, молочной железы, саркомы костей. При других формах злокачественных новообразований отсутствуют другие гены (возможно, супрессоры) различных хромосом.

Известно около двух десятков генов-супрессоров опухоли (антионкогены), они действуют как ингибиторы проведения рострегулирующих сигналов в клетке и тем самым предупреждают возможность нерегулируемой пролиферации. Инактивация антионкогенов, вызванная их мутациями, приводит к неконтролируемо-

му росту. Важным антионкогеном, выполняющим в клетке рострегулирующие функции и запуская механизм апоптоза, является p53. Мутация этого антионкогена приводит к нарушению функции и к безостановочному делению клетки, происходит накопление клеток с различными хромосомными повреждениями, что характерно для клеток опухолей. Мутации антионкогена p53 выявляются примерно у 60 % злокачественных опухолей у человека, этот антионкоген во многом определяет реакции опухолей на химио- и (или) лучевую терапию. В тех случаях, когда p53 нормально функционирует, повреждение ДНК под влиянием химиотерапии или облучения вызывает апоптоз опухолевых клеток. В опухолях с инактивированным p53 индуцированные повреждения ДНК не приводят к апоптозу, и такие опухоли резистентны к химио- и лучевой терапии.

Активное участие в регуляции процесса апоптоза принимают и другие факторы, в частности, Fas-гликопротеин из семейства рецепторов фактора некроза опухоли и его лиганд. Fas экспрессируется преимущественно активированными лимфоцитами и естественными киллерами почти во всех органах и тканях человека, в том числе и в опухолях, ингибируя Fas-зависимый апоптоз.

По сути дела опухолевый рост — результат дисбаланса между процессами пролиферации клеток и апоптоза.

Снижение способности к апоптозу у опухолевых клеток играет существенную роль в развитии многих опухолей и осуществляется с помощью следующих механизмов:

- ауто- и паракринное повышение экспрессии ростовых факторов и рецепторов к ним, возникающее в опухолевых клетках вследствие активации онкогенов, что делает клетки опухолевого клона независимым от микроокружения и облегчает их метастазирование;
- мутации в генах bcl и p53, контролирующих суицидальную программу, что сопровождается превращением их из индукторов в ингибиторы апоптоза;
- торможение апоптоза в результате нарушений его эффекторных механизмов и путей передачи проапоптотических сигналов (например, блокирование рецепторов ретиновой кислоты — одного из мощных индукторов апоптоза);
- уменьшение количества Fas-рецепторов на поверхности клетки или нарушение связывания этих рецепторов со своими лигандами (Fas-L).

Fas-L выделяется цитотоксическими Т-лимфоцитами и НК-клетками и является «фактором смерти», индуцирующим апоптоз в клетках мишенях.

На основании этих данных полагают, что опухолевые клетки могут отражать иммунную атаку, убивая цитотоксические Т-лимфоциты и нормальные киллеры (НК). У опухолевых клеток программа клеточной гибели блокирована, что и «делает» опухолевую клетку «бессмертной».

9.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОПУХОЛИ И ОРГАНИЗМА. МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА. АНТИБЛАСТОМНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Патогенез опухолевого роста не ограничивается механизмами опухолевой трансформации клетки. Появление опухолевой клетки — начальный этап онко-

генеза. Дальнейшая судьба такой клетки во многом зависит от регуляторных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной), состояние которых во многом определяет как сам факт возникновения опухоли, так и характер течения опухолевой болезни.

Нервная система и развитие опухоли. О важной роли в онкогенезе состояния нервной системы организма убедительно свидетельствуют экспериментальные и клинические данные. Так, у собак с экспериментальным неврозом значительно выше процент самопроизвольно возникающих опухолей. У них легче вызвать химический канцерогенез. Введение экспериментальным животным средств, угнетающих ЦНС, облегчает, а препаратов, возбуждающих ЦНС, затрудняет перевивку и индуцирование опухоли.

Существенное влияние на развитие опухоли оказывают конституциональные особенности животного организма, в частности, его тип высшей нервной деятельности. У животных со слабым типом высшей нервной деятельности или сильным неуравновешенным типом опухоли при перевивке или индуцировании химическими канцерогенами возникает легче, в большем проценте случаев протекают более бурно, злокачественно, раньше дают метастазы. У животных с сильным уравновешенным подвижным типом высшей нервной деятельности экспериментальное воспроизведение опухолей удается хуже, чаще наблюдается склонность к самопроизвольной регрессии.

Изучение типологических особенностей различных линий животных (высокораковых и низкораковых) показало, что определенные типологические особенности нервной системы влияют через посредство эндокринной системы на состояние окислительно-восстановительных процессов в организме и тем самым создают условия, способствующие или препятствующие под влиянием различного рода канцерогенных воздействий превращению нормальных клеток в опухолевые, сохранению жизнедеятельности такой клетки, возможности ее размножения и последующему формированию и росту опухолевого узла.

Прослеживается связь между нейродистрофическими процессами и опухолевым ростом: и при нейрогенной дистрофии, и при опухолевом росте отмечается изоферментное и антигенное упрощение, явления антигенной дивергенции и антигенной реверсии. Показано (А. Д. Сперанский), что повреждающие воздействия на различные образования нервной системы, ведущие к развитию стандартных форм нейрогенной дистрофии, в 15–20 % случаев сопровождаются развитием папилломатозных разрастаний, чаще в ротовой полости. Локализация метастатических очагов опухоли может определяться нарушением иннервации органа: при введении клеток карциномы Брауна–Пирс в краевую вену уха кролика на фоне предварительной денервации селезенки опухолевые узлы развиваются в ней, после денервации почки — в почке, при денервации желудка — в желудке.

Растущая опухоль, в свою очередь, оказывает влияние на состояние нервной системы организма, меняя психический статус, соотношение возбуждательных и тормозных процессов больного.

Эндокринная система и развитие опухоли. По степени участия эндогенных факторов в бластогенезе различают дисгормональные опухоли, в развитии которых нарушение гормонального фона организма имеет решающее значение, и

опухоли неэндокринного происхождения, в возникновении и развитии которых нарушения гормонального баланса организма играют дополнительную, хотя иногда и весьма существенную роль.

Самые распространенные дисгормональные опухоли человека и животных: опухоли молочной железы, матки, предстательной железы, яичников. Ведущая роль в развитии опухоли (в том числе рака) грудной железы, матки принадлежит гиперэстрогенизации организма. В основе канцерогенного действия эстрогенов лежит их физиологическая способность стимулировать клеточную пролиферацию ткани указанных органов. Таким же действием обладает ФСГ гипофиза, механизм канцерогенного действия которого складывается из активизации выработки эстрогенов и непосредственного влияния на ткань молочной железы.

Антитиреоидная терапия у больных по поводу хирургического вмешательства в связи с развившейся опухолью благоприятствует рецидивам и метастазированию последней. Наоборот, избыточная продукция тиреоидных гормонов препятствует возникновению опухоли, а назначение онкологическим больным тиреоидных гормонов в послеоперационный период способствует более благоприятному исходу лечения. Тиреоидные гормоны, как и эстрогены, усиливают клеточную пролиферацию, однако, в отличие от последних, они способствуют дифференцировке клеток и повышают неспецифическую резистентность организма.

Длительная стимуляция клеточной пролиферации, возникающая по принципу обратной связи в той или иной железе внутренней секреции при понижении ее функции, иногда способствует развитию опухолевого роста в самих эндокринных железах. Опухоль может возникнуть как в гиперплазированной периферической железе, так и в находящейся в постоянном длительном функциональном напряжении железе-хозяйке — гипофизе. Другими словами, способность некоторых гормонов стимулировать клеточную пролиферацию приобретает при определенных условиях отрицательное для организма значение, предрасполагая к возникновению опухоли.

Растущая опухоль, в свою очередь, влияет на гормональный профиль организма. Если опухоль исходит из самой железы внутренней секреции, возможны усиление или угнетение функции железы со всеми вытекающими отсюда последствиями. Но и в том случае, когда опухоль локализуется не в железе внутренней секреции, а в любом другом органе, она в процессе роста в большей или меньшей степени влияет на гормональный фон организма, формируя так называемый паранеоэндокринный синдром.

Паранеоэндокринный синдром — разновидность *паранеопластического синдрома*, под которым понимают совокупность клинических симптомов, проявляющихся в результате действия специфических и неспецифических продуктов обмена опухоли на организм, исчезающих при ее удалении и возобновляющихся при рецидиве и метастазировании опухоли. Паранеопластический синдром может быть сведен к трем основным критериям: нервно-трофические, аутоиммунные и эндокринные изменения.

Иммунная система и развитие опухоли. Иммунной атаке (иммунологическому надзору) организма принадлежит существенная роль в предотвращении возможности перехода предопухолевой ситуации в опухолевую. У людей с на-

следственно детерминированной неполноценностью иммунной системы опухоли возникают в 10 000 раз чаще, чем у лиц с нормальной иммунной системой. Среди реципиентов, которым с целью профилактики отторжения пересаженного по жизненным показателям органа (почки) назначались иммунодепрессанты, обнаружено 80–100-кратное увеличение частоты заболеваемости злокачественными новообразованиями. Доказано, что в ответ на возникшую опухоль развиваются и клеточные и гуморальные реакции иммунитета. Решающая роль, как правило, принадлежит первым.

Роль первого эшелона защиты от опухоли выполняют естественные киллеры (ЕК) — НК-клетки, имеющие с Т-киллером общую клетку-предшественницу, отличающиеся от последних тем, что не проходят «обучения» в тимусе и реагируют на клетки с чужеродной информацией (инфицированные вирусом, опухолевые) без предварительной сенсibilизации. Реакция ЕК на появление опухолевых клеток проходит в следующие стадии: распознавание антигенов мишени, усиленное размножение ЕК, контакт ЕК с клеткой-мишенью и собственно лизис последней — «летальный удар» (гранулы ЕК перемещаются к месту контакта, освобождая содержащиеся в них цитотоксические вещества). Под влиянием последних в мембране клетки-мишени образуется множество дыр, она становится проницаемой. Поступающая внутрь клетки вода раздувает ее, и клетка, потеряв большинство своих микроворсинок, лопается, а ЕК способен поразить новую мишень.

Второй эшелон защиты от опухоли инициируется макрофагами — антигенпредставляющими клетками. При контакте с чужеродным объектом — опухолевой клеткой (адгезия) — макрофаг образует псевдоподии и захватывает ими клетку опухоли, переводя ее в цитоплазму (эндоцитоз), после чего следует расщепление чужеродного белка (процессинг) и образование на поверхности макрофага комплекса опухолевых антигенов с молекулами своих антигенов гистосовместимости II класса. Такое сочетание распознается Т-хелперами, что и служит сигналом для иммунологических реакций. В ответ на синтезируемый макрофагами ИЛ-1 Т-хелперы активно размножаются и продуцируют другой цитокин ИЛ-2, под влиянием которого покоящиеся Т-клетки уже через 6 ч превращаются в Т-киллеры, их цитотоксическое действие на опухолевые клетки осуществляется по тому же сценарию, что и действие ЕК.

Предложено большое число гипотез, объясняющих факт развития опухоли, несмотря на иммунную реакцию организма на опухолевые клетки. Наиболее правдоподобными являются представления о том, что вследствие «эмбрионализации» опухолевых клеток они обладают супрессорными потенциями, отключающими действие как ЕК, макрофагов, так и генерализованного Т-иммунитета. В клетках злокачественной опухоли синтезируются ПГЕ₂, заметно подавляющие иммунитет, хорионический гонадотропин — гормон периода беременности, обладающий иммуносупрессорным эффектом. В ответ на «гипогликемическое давление» опухоли на организм, обусловленное переходом на гликолитический путь получения энергии, надпочечники интенсивно синтезируют глюкокортикоиды, стимулирующие процессы глюконеогенеза. Избыток глюкокортикоидов ведет к нарастающей иммунодепрессии. В результате при опухолевом росте им-

мунная реакция организма не заканчивается (как это имеет место при инфекционном процессе) супрессией, а начинается с нее.

Системное действие опухоли на организм. Опухоль — не местный изолированный процесс. В ходе развития опухоли неизменно страдает весь организм. Положение с системным действием опухоли было сформулировано В. А. Шапотом. Он выделил две его компоненты. Неспецифическая компонента выражается в успешной конкуренции опухоли с органами и тканями, непосредственно не затронутыми опухолевым процессом, за жизненно важные метаболиты (глюкозу, азотистые основания, предшественники нуклеиновых кислот, железо, витамины и др.). Иницирующими звеньями этого являются гипогликемическое давление опухоли (опухоль — «ловушка глюкозы») и высокая активность синтетических процессов в ней (опухоль — «ловушка азотистых соединений»). Следствие — формирование кахексии и нарастание иммунодепрессии.

Специфической формой системного проявления опухолевой болезни является постепенное перепрограммирование процессов, происходящих в органах и тканях, непосредственно не пораженных опухолью, в сторону, характерную для самой опухоли.

Крайним выражением системного действия опухоли на организм является кахексия. Возможные механизмы ее развития представляются следующими:

- нарастающая дистрофия тканей как результат усиленного поглощения глюкозы опухолью и ограниченных возможностей синтезировать собственные белки и липиды вследствие резкой интенсификации процессов глюконеогенеза в ответ на «гипогликемическое давление» опухоли;
- дефицит в тканях азотистых соединений, предшественников нуклеиновых кислот из-за резкой выраженности синтетических процессов в опухоли и связанной с этим высокой ее потребностью в пластическом материале;
- расстройства энергетического гомеостаза — энергетический дефицит;
- усиленный распад белков, обусловленный избыточным выходом в цитозоль клеток органов и тканей протеолитических ферментов лизосом из-за повреждающего действия на мембраны последних нарастающих количеств перекисей липидов (высокая активность ПОЛ обуславливается повышенным использованием опухолью в ущерб другим тканям мощного антиоксиданта α -токоферола);
- постоянное снижение компетентности органов и тканей, непосредственно не пораженных опухолевым процессом, к нейроэндокринным регуляторным влияниям целостного организма.

Маркеры опухоли, антибластомная резистентность

Термином «опухолевые маркеры» обозначают соединения, обнаруживаемые в биологических жидкостях онкологических больных и синтезируемые либо раковыми клетками, либо клетками нормальных тканей в ответ на инвазию опухоли. К маркерам злокачественного роста относят вещества различной природы (всего более 200 соединений), концентрация которых коррелирует с массой опухоли, ее пролиферативной активностью, а в ряде случаев со степенью злокачественности. Один из основных механизмов продукции маркеров опухолевыми клетками — аномальная экспрессия генома.

Выделяют следующие основные классы маркеров злокачественного роста:

1. Онкофетальные и плацентарные белки:
 - альфа-фетопротеин;
 - раково-эмбриональный антиген;
 - тканевой полипептидный антиген;
 - хорионический гонадотропин и др.
2. Антигены и гликолипиды:
 - опухолево-ассоциированный антиген ТА-4;
 - простатический специфический антиген и др.
3. Белки острой фазы:
 - церулоплазмин;
 - альфа₂-глобулины;
 - С-реактивный белок.
4. Гормоны и биологически активные соединения:
 - эритропоэтин;
 - кортизол;
 - альдостерон;
 - кальцитонин;
 - АКТГ;
 - эйкозаноиды и др.
5. Ферменты и изоферменты:
 - лактат дегидрогеназа;
 - креатинкиназа и ее изоферменты;
 - гексокиназа и др.

Появление маркеров обусловлено особенностями метаболизма раковой клетки. В результате опухоль может утратить некоторые изоэнзимы, присутствующие в гомологичных нормальных тканях, и, напротив, продуцировать изоформы, характерные для ткани только в период эмбрионального развития. В опухоли может меняться активность лизосомальных и мембраносвязанных ферментов, могут синтезироваться эктопические изоэнзимы и гормоны. Однако ни в опухолевых клетках, ни в биологических жидкостях онкологических больных не обнаружены такие соединения, которые были бы характерны только для опухоли и не обнаруживались бы и в нормальных тканях на тех или иных стадиях их развития.

Опухолевые маркеры могут продуцироваться самой опухолью либо быть ассоциированы с ней, т. е. их появление обусловлено опухолевым процессом как таковым независимо от того, какой тканью они продуцируются. Количество предлагаемых маркеров для диагностики и мониторинга злокачественных опухолей постоянно увеличивается, и в настоящее время проводится их критическая переоценка с целью формирования стратегии и адекватного использования.

Антибластомной резистентностью называется устойчивость организма к опухолевому росту. Различают три группы механизмов антибластомной резистентности:

- антиканцерогенные механизмы, действующие на этапе взаимодействия канцерогенного агента с клетками: инактивация химических канцерогенов в микросомальной системе; их элиминации из организма в составе желчи, мочи, кала; выработка антител к соответствующим канцерогенам; ингибирование

свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов (антирадикальные и антиперекисные реакции), обеспечиваемое витамином Е, селеном, супероксиддисмутазой и др.; взаимодействие с онкогенными вирусами интерферона, антител и др.;

– антитрансформационные механизмы: поддержание генного гомеостаза за счет процессов репарации ДНК; синтез ингибиторов опухолевого роста, обеспечивающих подавление размножения клеток и стимуляцию их дифференцировки (функция антионкогенов);

– антицеллюлярные механизмы, направленные на ингибирование и уничтожение отдельных опухолевых клеток, на предотвращение образования их колонии, т. е. опухоли. К ним относятся иммуногенные механизмы — неспецифические (реакция ЕК) и специфические (реакция иммунных Т-киллеров; иммунных макрофагов), неиммуногенные факторы и механизмы (ФНО- α , ИЛ-1 β , торможение аллогенное, контактное, кейлонное, регулирующее нейротрофическое и гормональное влияние, и др.).

Таким образом, в ходе развития опухолевой болезни, как при любом заболевании, четко прослеживается единство и «борьба» двух противоположных тенденций. Исход болезни в конечном итоге является результатом этой «борьбы».

9.6. ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ

Под **предраковыми состояниями** понимают такие патологические процессы, которые в большем или меньшем проценте случаев способны подвергаться малигнизации. Различают облигатный (с высоким риском малигнизации) и факультативный (с низкой вероятностью малигнизации) предрак. К облигатным предраковым состояниям относят врожденный полипоз толстого кишечника, полипоз желудка, пигментную ксеродерму, нейрофиброматоз и др. Примерами факультативного предрака являются эрозии шейки матки, ряд форм фиброматозной мастопатии, гипoaцидный гастрит, язва желудка и др.

В развитии злокачественной опухоли принято выделять несколько стадий. Первая стадия — неравномерная диффузная гиперплазия. При этом ткань еще полностью сохраняет нормальное строение, но заметно увеличивается численность составляющих ее элементов (клеток, волокон). Такое увеличение имеет диффузный характер, но неодинаковую выраженность в разных участках ткани; отчетливых очагов, ограниченных участков пролиферации нет. Первая стадия еще не является предраковым состоянием. Она может быть квалифицирована как предопухолевая стадия.

Вторая стадия — стадия очаговых пролифератов. И в эту стадию ткань, в основном, сохраняет нормальную структуру, но в общей массе интенсивно размножающихся клеток появляются отдельные ограниченные очаги особенно бурного размножения. Эта стадия, как и следующая за ней третья — стадия относительно доброкачественной опухоли (миомы, аденомы, фибромы) — относятся к предраковому состоянию. Отличительной особенностью третьей стадии является все возрастающий атипизм клеток очагов пролиферации без признаков инвазивного и деструктивного роста. Наконец, четвертая стадия — развитие

злокачественной опухоли (рак, саркома), наиболее характерной чертой которой и является склонность к инвазии и деструкции. Наличие всех четырех стадий необязательно. Нередко злокачественная опухоль развивается сразу же после стадии очаговых пролифератов, минуя стадию относительно доброкачественной опухоли.

9.7. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Общие принципы профилактики злокачественных новообразований могут быть сформулированы в виде следующих основных положений.

Клиническая профилактика:

- раннее выявление и своевременное лечение предраковых состояний;
- раннее выявление и лечение дисгормональных нарушений.

Гигиеническая профилактика — все формы борьбы за чистоту окружающей среды от канцерогенных загрязнений, борьба с вредными привычками.

Современное направление в лечении опухолевой болезни ориентирует на необходимость максимального изъятия (удаления опухоли в пределах здоровых тканей) или уничтожение (химиотерапия, лучевая терапия) опухолевых клеток. С этой целью часто используется комбинированный (операция + химиотерапия; операция + лучевая терапия) и комплексный (сочетание всех трех вариантов) методы лечения. Принципиально новый подход к терапии рака, разрабатываемый пока экспериментаторами, — стремление превратить раковые клетки в здоровые путем адекватных воздействий на молекулярно-генетический аппарат организма, бластоматозной ткани, в частности.

В качестве средств, которые могли бы нормализовать регуляцию генной активности, испытываются различные вещества: информационная РНК, гистоны, кейлоны, формообразовательные факторы эмбриогенеза. Изучается нормализующее влияние регенерационных процессов на свойства опухолевых клеток. Определенные надежды возлагаются на генную инженерию.

10. ЛЕЧЕБНЫЕ ПРИНЦИПЫ В МЕДИЦИНЕ. ИХ НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ

Врачу вручается самое дорогое — жизнь человека. Разнообразие человеческих индивидуальностей не в состоянии предсказать ни один учебник, ни один ученый, и эта трудность остается у врача до конца жизни. Поэтому настоящий врач всегда исследователь. Без философского мышления, без разностороннего образования врач превращается в ремесленника, в «обывателя от медицины». Современный врач должен быть человеком высокой культуры, а настоящая культура характеризуется системой взглядов и убеждений, отражающих гуманизм.

Человек, посвятивший себя благородной профессии врача, должен сочетать глубину общемировоззренческой подготовки с четким профессиональным подходом. С этой точки зрения знание научных основ восстановления здоровья, ос-

новых принципов лечения, общей стратегии современной терапии приобретает особую значимость для будущего врача.

Основными категориями и конечной целью теоретической и практической медицины являются предупреждение болезни и лечение больных.

Решая свою основную задачу, клиническая медицина руководствовалась ранее и руководствуется в настоящее время различными лечебными принципами.

Зарождение лечения кроется в глубине веков. Уже при первобытнообщинном строе существовала народная медицина, целью которой было облегчить страдание больного (раненого).

«Народная медицина представляет собой накопленную народом в процессе исторического развития совокупность эмпирических знаний о проявлениях болезней, лечебных свойствах растений, веществ животного и минерального происхождения, а также ряд практических приемов, направленных на предупреждение и лечение болезней» (Большая медицинская энциклопедия, 1981).

Народная медицина не основывалась на теоретических предпосылках и представлениях о действии лечебных средств и приемов, их выбор проводился чисто эмпирически. Лечебная помощь оказывалась при травмах, отравлениях, родах, уходе за новорожденным. С этой целью изначально использовались лекарственные растения, средства животного происхождения, например, животный жир, а также минеральные воды и лечебные грязи.

С развитием первобытной общины лечебные функции концентрировались в руках знахарей и служителей культа, а в эпоху древних цивилизаций становятся делом профессиональных врачей, нередко сосуществовавших со жрецами. Историческая связь народной медицины со знахарством обусловила появление подчас вредных средств и приемов, связанных с религиозными культами. В то же время народная медицина накопила множество ценных, полезных сведений, располагала рядом действительно лечебных средств, многие из которых с успехом применяются научной медициной и по сей день.

Научная медицина заимствовала у народной наперстянку, горицвет, ландыш, ревень, хинную корку, женьшень, китайский лимонник, зверобой, ромашку, полынь, подорожник, шиповник, чернику, бруснику, банки, горчичники, иглоукалывание, прижигание и многое другое. В древнем Египте врачами использовалось касторовое масло, белена, применялись кесарево сечение, эмбриотомия, принципы диететики; в древней Индии — мышьяк, ртуть, сера, камнесечение, пластические операции на лице, дыхательная гимнастика, диетотерапия; в древнем Китае — ртуть при сифилисе, сера при чесотке, иглоукалывание, прижигание, гимнастика, диететика; в древнем Иране широко использовалась психотерапия; основные лечебные методы в этой стране формулировались следующим образом: «три орудия есть у врача — слово, растение, нож».

Таким образом, современный арсенал лечебных средств обязан не только научной, но и народной медицине. Научная медицина берет из тысячелетнего опыта народной медицины все ценное, рациональное, очищая ее от разнообразных мистических наслоений.

10.1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНОВЛЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ НАУЧНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ЛЕЧЕНИЯ

Возникновение научной клинической медицины и лечения принято связывать с учением Гиппократом (Hippocrates, 460–377 гг. до н. э., по другим данным 356 г. до н. э.) — великого древнегреческого философа, врача, реформатора античной медицины. Это учение получило дальнейшее развитие в течение многих столетий благодаря работам таких выдающихся врачей, как Гален, Абу-Али-Ибн Сина (Авиценна) и др.

Главная заслуга Гиппократом и его школы — освобождение медицины от влияния жреческой храмовой медицины и определение пути ее самостоятельного развития. В произведениях Гиппократом представлены почти все стороны и разделы современной теоретической и клинической медицины, и хотя современная медицина ушла далеко от медицины Гиппократом, последняя считается ее колыбелью.

Велики заслуги Гиппократом в разработке ряда принципов и общих правил лечения, которые лежат и в основе современной практической медицины. Важнейшие из них:

– «Primum non nocere» — «Прежде всего не вреди! Лучше ничего не предпринимать, чем лечить неправильно!»;

– «Natura sanat, medicus curat!» — «Природа исцеляет, врач лечит». Убеждение, что в самом организме есть силы, противостоящие болезни, что излечение невозможно без участия самого больного, что задача врача состоит в том, чтобы помочь организму мобилизовать свои защитные возможности;

– Гиппократом явился основоположником принципа индивидуального подхода к больному: «... лечить надо соответственно индивидуальности конкретного больного, сообразно течению болезни ...».

От Гиппократом берет начало так называемый *ревульсивный лечебный принцип* (от англ. revulsive — отвлекающий, отвлекающее средство; revulsion — отвлечение, отлив, оттягивание, отвод). Этот принцип основан на представлении Гиппократом о том, что в организме человека взаимодействуют 4 жидкости (кровь, слизь, черная и желтая желчь), неправильное количественное соотношение которых или их изменение, образование «дурных» соков приведет к болезни. Поэтому эти «дурные» соки следует искусственно отвести от жизненно важной части тела к менее важной или вовсе вывести наружу. С этой целью применялись потогонные, мочегонные, слабительные, кровопускание, пиявки, рвотные, раздражающие кожу вещества; нередко несколько воздействий одновременно.

Такой метод в свое время получил широкое распространение, хотя такое энергичное лечение нередко представляло бóльшую опасность для жизни больного, чем сама болезнь.

Ревульсивный принцип просуществовал до 1-й половины XIX в. Затем в теоретическом и научном отношении от него почти ничего не осталось. Однако отдельные приемы и средства сохранились и по определенным показаниям применяются и в настоящее время (рвотные, мочегонные, слабительные). Только

показания для их применения, объяснение механизма их действия ничего общего не имеют с этим принципом.

Логическим выводом медицинских воззрений Гиппократом явилось и представление о том, что противоположное следует лечить противоположным (*contraria contrariis curantur*). Этому принципа придерживался и известный римский врач, последователь Гиппократов, классик античной медицины Гален (131–201 гг. н. э.). Следуя этому принципу, рекомендовалось применять, например, хинную корку, снижающую температуру тела при ее повышении, при гипертонии — средства, понижающие АД, при гипотонии — средства, повышающие АД; при запоре — слабительные, при поносе — закрепляющие, при возбуждении — успокаивающие средства и т. д. Однако, если следовать всегда этому принципу, это может оказаться роковым для больного. Например, противопоказано назначение слабительного при запоре у больного с аппендицитом, странгуляционной непроходимостью кишечника; назначение средств, усиливающих сердечную деятельность при нитевидном пульсе, вызванном внутренним кровотечением (только усилит кровотечение).

Для обозначения этого направления впоследствии немецкий врач С. Ганеманн ввел термин «*аллопатия*» (от греч. *allos* — другой; *phatos* — болезнь), противопоставляющийся им гомеопатии. Как принцип аллопатия изжила себя, оказалась несостоятельной, но многие средства и приемы, используемые ее сторонниками, сохранили свое значение, взяты на вооружение клинической медициной (жаропонижающие, слабительные, закрепляющие и др.).

Гомеопатический лечебный принцип. В конце XVIII в. – начале XIX в. появилась своеобразная фармакотерапевтическая система — гомеопатия. Основателем ее явился немецкий врач и химик-фармацевт Фридрих Христиан Самуэль Ганеманн (1755–1843). Неудовлетворенный результатами существовавших методов лечения, подчас грубо эмпирических, Ганеманн обобщил опыт медицины того времени и в 1806 г. впервые был употреблен термин «гомеопатия». Основные ее положения Ганеманн сформулировал в своем труде «*Органон врачебного искусства*».

Гомеопатия (от греч. *homotios* — подобный, *pathos* — болезнь) — метод лечения патологических состояний воздействием на организм лекарственными средствами, приготовленными путем многократных динамических разведений, выбор которых осуществляется на основе принципа «подобия» действия БАВ клиническим проявлениям болезни, с учетом фазы развития заболевания и особенностей индивидуального реагирования пациента. Основу гомеопатии составляют следующие принципиальные положения:

- системный подход к коррекции патологии, направленный на стимуляцию собственных защитно-приспособительных реакций организма;
- применение специально приготовленных лекарственных средств путем использования системы последовательных разведений до достижения крайне низких концентраций (сверхмалые дозы лекарственных средств, подвергшихся динамизации — поэтапному встряхиванию, растиранию);
- использование принципа «подобия», т. е. выбор вещества, отравление которым вызывает развитие комплекса симптомов, близких по проявлениям к

основным симптомам заболевания («*similia similibus curantur*» — «подобное лечится подобным»);

– выявление особенностей индивидуального реагирования пациента на лекарственное средство в разные фазы заболевания.

Более чем двухсотлетний опыт клинического применения гомеопатии во многом подтвердил ее основные положения — принципы «подобия» и положение о малой (по сравнению с токсической) и сверхмалой дозе.

Принцип «подобия» вызывал наименьшие возражения у специалистов, в то же время применение лекарств в сверхмалых дозах до настоящего времени является предметом широкой дискуссии.

Последователи Ганеманна приводят множество наблюдений особенности влияния малых доз лекарственных средств и ядов на организм, инверсию знака физиологических реакций при использовании больших и сверхмалых доз. Например, если яд в токсических дозах вызывает рвоту, то у больного, в картине болезни которого выражена рвота, этот же яд в малых дозах может привести к ее прекращению. «Малая искусственная болезнь, — писал Ганеманн, — вытесняет большую естественную». По сути дела этот принцип используется и в классической медицине (вакцинация, специфическая десенсибилизация по Безредке).

Изменение характера физиологических реакций при применении малых доз препарата известно и не только в связи с гомеопатией. Так, в частности, работами И. П. Павлова показано, что кофеин, оказывающий в больших дозах стимулирующее влияние на нервную и сердечно-сосудистую систему, в малых дозах вызывает седативный эффект, а бром, примененный в сотых долях грамма на прием, может привести к возбуждению нервной системы.

Механизм приобретения дополнительной активности сверхмалой дозы препарата не представляется достаточно ясным. Существует мнение, что при приеме микродоз, когда в препаратах не содержится ни одной молекулы лекарственного вещества, а лишь его следы, в организм вводится не само вещество, а информация о его пространственной структуре, информация о болезни, что вызывает иммунные реакции, побеждающие болезнь. В настоящее время механизм действия лекарственных средств в сверхмалых дозах связывают с наличием высокоэффективных систем проведения и усиления клеточного сигнала. Считается, что эффект действия БАВ и лекарственных средств (лиганды) определяется взаимодействием их со специфическими участками биологических мембран — рецепторами клеточных мембран. Существование подобных систем позволяет получить биологический ответ при образовании незначительного числа комплексов лиганд-рецептор.

Следовательно, применение лекарственных средств в сверхмалых дозах за счет эффектов проведения и усиления клеточного сигнала способно вызвать лечебный эффект в виде стимуляции защитно-приспособительных реакций организма с учетом инверсии знака реакции по сравнению с действием лекарственных средств, применяемых в аллопатических или токсических дозах. Экспериментальные и клинические исследования на протяжении уже многих десятилетий демонстрируют круг эффектов от применения гомеопатических препаратов — неспецифическая стимуляция, нормализация обмена веществ, коррекция сердеч-

но-сосудистых расстройств, коррекция нарушений выделительной, дыхательной, пищеварительной функций, гормональных нарушений, расстройств нервной системы, двигательных функций. Нельзя исключить и эффект «плацебо», но он присутствует при применении любого терапевтического метода.

Все гомеопатические лекарства (растительного, животного или минерального происхождения) без каких-либо химических добавок, потому они безвредны.

Назначая гомеопатическое средство, важно определить, с какими показателями и в какой стадии заболевания следует его назначать и в какой момент необходимо использовать аллопатическую медицину, чтобы не запустить течение заболевания до опасных стадий (особенно это касается предраковых и онкологических заболеваний, острых инфекций).

Гомеопатический метод не безразличен для организма, использование его должно быть строго взвешенным. Гомеопатия рассматривается как метод коррекции нарушенных функций или как вспомогательный метод терапии наряду с радикальными методами (применение современных лекарственных средств, антибактериальная терапия, оперативное вмешательство).

Гомеопатия пережила различные периоды своего развития. Учение Ганеманна то отвергалось до полного отрицания со стороны классической европейской медицины и запрещалось, объявлялось идеалистическим, реакционным учением, то разрешалось до осторожного признания или безоговорочно принималось. К концу 80-х гг. XIX века гомеопатия получила признание в большинстве стран как один из дополнительных, но самостоятельный метод коррекции патологических состояний. В Париже на кладбище Пер-Лашез по инициативе французского общества гомеопатов еще в 1900г. был воздвигнут монумент с бюстом С. Ганеманна и латинским изречением «Non inutilis vixi» («Я прожил не напрасно»).

10.2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ В МЕДИЦИНЕ

Этиологический лечебный принцип (indicatio causalis) родился в бактериологическую эру. Основателем его считается великий французский ученый Луи Пастер (1822–1895). Представителями этого принципа являются такие крупные ученые как Кох, Листер и в особенности Пауль Эрлих (1854–1915), один из основоположников химиотерапии, провозгласивший идею большой стерилизующей терапии (therapia sterilisans magna), предложивший в 1907 г. лечение сифилиса созданным им препаратом сальварсаном.

Наибольшее развитие этот принцип получил в 30-е годы XIX в., когда немецкий ученый Г. Домагк открыл бактериостатическое действие сульфаниламидных препаратов. Применение этих препаратов имело огромное практическое значение для лечения ряда тяжёлых заболеваний.

Особенно бурный расцвет этот принцип получил в эпоху антибиотиков. В 1928 г. английский микробиолог А. Флеминг обнаружил, что плесневый грибок (*penicillium notatum*) уничтожает стрептококки, стафилококки, дифтерийную палочку, культуру сибирской язвы. Он назвал образуемое плесенью вещество пенициллином, описал его свойства и предположил, что пенициллин может быть

использован как лечебное средство. Первые опыты с применением очищенного пенициллина для лечения больных были осуществлены во время второй мировой войны английскими учеными Г. Флори и Е. Чейном. В 1945 г. А. Флемингу, Г. Флори и Е. Чейну была присуждена Нобелевская премия за открытие пенициллина и разработку методов его применения с лечебной целью. Пенициллин положил начало новой эре в медицине — лечение болезней антибиотиками.

В 1943 г. С. Я. Ваксман открыл второй антибиотик — стрептомицин и предложил термин «антибиотики».

В дальнейшем были открыты новые, а также получены полусинтетические антибиотики, и начато их промышленное производство.

Открытие пенициллина, стрептомицина, а затем и других антибиотиков оказалось эпохальным открытием, сыграло важнейшую роль в лечении ряда тяжёлых заболеваний. Снизилась смертность от воспаления лёгких (в 10 раз), острой дизентерии (в 11 раз), сепсиса и перитонита (в 4–5 раз).

Стало возможным излечивать больных от туберкулезного менингита.

Особую важность приобрели антибиотики и сульфамидные препараты в период Великой Отечественной войны. Сотни тяжело раненых были спасены от гнойных раневых осложнений и других патологических процессов.

Сейчас медицина располагает огромным количеством сульфамидных препаратов и новейших антибиотиков широкого спектра действия. Современная медицина немыслима без них. Однако это направление столкнулось с рядом противоречий. Широкое (*largo magnum*), подчас нерациональное, применение антибиотиков выявило ряд негативных последствий. Оказалось, что антибиотики обладают побочными эффектами: сенсбилизация, алергизация, дисбактериоз, токсическое действие (особенно токсичны стрептомицин, гентамицин и др.), при их передозировке возникают повреждения почек, слухового аппарата (глухота, тугоухость), поражения внутреннего уха, врожденная глухота у детей, матери которых во время беременности принимали антибиотики, поражения вестибулярного аппарата, снижение защитных сил организма за счет нарушения обмена витаминов, подавление иммунологических реакций, снижение неспецифической резистентности, появление устойчивых к антибиотикам микробов, что ставит задачи постоянного поиска новых и создания достаточных запасов резервных антибиотиков (эффективных, но не используемых в настоящее время).

Следует ли из сказанного, что надо отказаться от антибиотиков?

Антибиотики — выдающееся достижение цивилизации, они способны излечивать многие болезни тогда, когда остальные лекарства лишь облегчают их течение. Однако они будут приносить пользу только при их рациональном применении.

Таким образом, на примере применения антибиотиков обнаруживается недостаточность использования только этиотропного лечения. Нет «волшебных пуль», поражающих только агрессора и не влияющих на сам организм.

Слабые стороны и переоценка этиологического принципа лечения определяется еще и тем, что некоторые болезни полиэтиологичны (гипертония, рак, язва и др.); болезнь может быть ликвидирована, а первопричина остается (бациллоносительство); с устранением первопричины болезнь может даже прогрессиро-

вать (рак, алиментарная дистрофия и др.); причина ряда заболеваний не выяснена; причина некоторых заболеваний известна, но не найдено противоядие (грипп, болезнь Боткина и др.).

Патогенетический лечебный принцип (*indicatio morbi*) исходит из представления о целостности сложного организма, взаимодействии органов и систем, единства психической и телесной деятельности; из рефлекторного принципа, роли нервной рецепции и следовых реакций в патологии; представления о двойственной природе болезни, значения реактивности организма в патогенезе заболевания.

Этот принцип опирается на знание процессов развития заболевания, предусматривает воздействие на его механизмы, на макроорганизм, его защитные силы, неиспользованные функциональные резервы, на создание благоприятных условий для развития компенсаторных реакций, стимуляцию процессов компенсации, ускорение адаптации. Он включает и методы цитостатического, лучевого и оперативного лечения. Выбор того или иного лекарственного или другого средства зависит от происхождения и характера патологического процесса. Например, при тиреотоксической миокардиодистрофии патогенетической терапией является устранение гиперфункции щитовидной железы с помощью мерказолила или других средств (радиоактивный йод, оперативное удаление части железы). К патогенетической терапии коллагенозов относится применение иммунодепрессантов и др. Заместительно-патогенетическое лечение компенсирует недостаточную функцию органа — введение соответствующего ФАВ: соляной кислоты при желудочной ахилии, витамина В₁₂ при пернициозной анемии, инсулина при СД и др.

По мере использования в последние десятилетия все более мощных и разнообразных средств специфической лекарственной терапии становится особенно важным параллельное воздействие на защитные системы организма, разработка средств и приемов их совершенствования с целью повышения неспецифической резистентности организма и укрепления здоровья.

С момента зарождения врачебное искусство, а затем и наука в качестве своей главной цели видели сохранение и укрепление здоровья. Известно, что владыки Древнего Востока платили своим врачам только тогда, когда были здоровы. Проблема здоровья неотделима от проблемы человека, она возникает вместе с человеком и видоизменяется соответственно движению человеческой культуры. Появилась «фармакология здорового человека» или «фармакология здоровья» (фармакосанация). В основу развития этого нового направления положен принцип профилактической медицины. Появились лекарства для здоровых — фармакологические средства профилактики, чаще всего широкого общего и неспецифического действия. Они предназначены для большого контингента здоровых людей. В конечном счете патогенетическое лечение и направлено на повышение неспецифической резистентности организма.

Симптоматический лечебный принцип. Симптоматическая терапия преследует задачи ликвидации или уменьшения конкретных проявлений болезни. В лечебной практике нередки ситуации, когда необходимо устранить симптом болезни независимо от ее причины и патогенеза, поскольку он причиняет больному

страдание и ухудшает течение заболевания, например, изнуряющий сухой кашель, рвота беременных, боли по ходу тройничного нерва при невралгии и т. д. Симптоматическая терапия (*indicatio symptomatica*) остается единственно возможной помощью при некурабельных формах и стадиях заболевания (например, при неоперабельном раке желудка и др.). Однако эффективность современных симптоматических средств, дающих быстрый и ощутимый результат (сняющих боль и тревогу, позволяющих заснуть при бессоннице, снизить температуру тела при лихорадке и т. д.), нередко создает иллюзию излечения самого заболевания и дополнительные трудности для своевременной диагностики болезней. Устранение острых болей в животе с помощью анальгетиков, особенно наркотических, может затруднить распознавание острого аппендицита и других заболеваний, требующих срочного оперативного вмешательства, а также получения согласия больного на операцию. Кроме того, симптом болезни может быть выражением защитных реакций организма, направленных на борьбу с повреждающим фактором или проявлением реакции, направленной на восстановление нарушенных функций (например, лихорадка при инфекционном процессе или рвота при попадании в желудок ядовитых веществ и т. д.). В таких случаях полное устранение симптома может иметь трагические последствия. Возможные опасности энергичной симптоматической терапии обуславливает частичный отказ от нее на определенных этапах лечения, например, от обезболивания до уточнения диагноза.

Неотложная (ургентная) терапия применяется по жизненным показаниям (*indicatio vitalis*) и предполагает лечебные меры, направленные на спасение жизни больного (шок, кома, острый живот, клиническая смерть и др.). При таких состояниях медпомощь должна быть срочной, т. к. промедление может привести к смерти больного, врач, несмотря на неполную информацию, часто до установления диагноза, может, например, произвести лапаротомию при остром животе. Для выведения из состояния клинической смерти и восстановления угасших или угасающих жизненных функций организма существует комплекс реанимационных мероприятий (см. раздел «Смерть и принципы оживления организма»).

10.3. ОБЩАЯ СТРАТЕГИЯ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время терапия, как и диагностика, приобрела самостоятельное значение, стала ведущим разделом медицины. Наряду с частными тактическими приемами, применяемыми при лечении отдельных заболеваний, можно говорить об общей стратегии современной терапии, о ее основных принципах, которые можно свести к следующим (А. В. Фролькис).

Научность. Этот принцип определяется знанием патогенетических механизмов ряда болезней и механизмов действия многих терапевтических средств.

Выяснение патогенеза заболеваний помогает врачу выявить те ключевые звенья болезненного процесса, на которые следует направить лечебное воздействие. Раскрытие механизма действия лекарств дает возможность ориентироваться при выборе путей этого воздействия.

Активность. Еще не в столь далеком прошлом терапия не была активной. В большинстве случаев врач не имел действенных средств, способных радикально изменить течение болезни. В настоящее время положение в корне изменилось. Сегодня медицина располагает множеством активных средств, меняющих течение болезни и исцеляющих миллионы людей.

Комплексность. Это один из важнейших принципов, подразумевающий рациональное сочетание эффективных способов лечения. Наиболее полноценным лечение становится, если используются средства этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Например, лечение некоторых инфекционных болезней включает этиотропную терапию — антибактериальные препараты, патогенетическую — средства, воздействующие на иммунобиологическую реактивность больного (сыворотки, гормональные препараты, витамины и т. п.), а также симптоматические средства. К этому при необходимости могут быть добавлены мероприятия по жизненным показаниям.

Индивидуализация. Ее патогенетическими основаниями являются: а) индивидуальные особенности течения заболевания у каждого больного, зависящие от его индивидуальной реактивности, компенсаторных возможностей организма, уровня функциональных резервов, активности патологического процесса, наличия осложнений и др., т. е. определяется конкретными механизмами развития болезни у данного больного — индивидуальным патогенезом; б) индивидуальные особенности реакции больного на лекарственные средства, которые определяются течением болезни, генетическими факторами, детерминирующими повышенную чувствительность к лекарственным веществам или невосприимчивость к ним.

Индивидуализация — древний принцип терапии. Попытки индивидуализировать лечение отмечаются уже в сочинениях Гиппократов. Выдающиеся русские клиницисты (М. Я. Мудров, Г. А. Захарьин, С. П. Боткин, В. М. Бехтерев и др.) в своей врачебной деятельности всегда следовали этому принципу. М. Я. Мудров неоднократно подчеркивал: «... одна и та же болезнь, но у двух различных больных требует весьма разнообразного врачевания ...» и далее «... врачевание не состоит ни в лечении болезни, ни в лечении причин — врачевание состоит в лечении самого больного». Г. А. Захарьин в своих «Клинических лекциях» указывал: «Главное правило при назначении лечения — то же, что и при других клинических занятиях ... соблюдения ... индивидуализирования».

Точный расчет дозировок терапевтических средств и объективная оценка эффективности их действия. Здесь иногда возникают большие трудности отличить психотерапевтический эффект лекарств от его истинного фармако-терапевтического действия, поскольку возможен положительный эффект при применении индифферентных средств (плацебо) у больных-плацебореакторов.

Предупреждение побочного действия лекарств. Активность современной терапии имеет и свою теневую сторону. Комплекс нежелательных последствий лекарственного лечения составляет определенную болезненную форму — «лекарственную болезнь». К «лекарственной болезни» относят:

– побочное действие препарата, когда помимо основного фармакологического эффекта возникает нежелательное действие на различные органы и системы;

– нежелательные последствия фармакологического действия лекарственных препаратов (дисбактериоз, обострение инфекционного процесса в результате лизиса микробных тел, распада воспалительного инфильтрата);

– индивидуальную непереносимость лекарственных средств (аллергия).

В связи с этим врач должен проводить ряд мероприятий для предупреждения «лекарственной болезни»: учитывать индивидуальный опыт больного по применению лекарств, в особенности, у страдающих аллергическими заболеваниями; учитывать наличие сопутствующих и перенесенных в прошлом болезней; при необходимости назначать «защитные» средства, своевременно применять средства, обрывающие побочное действие лекарств.

Проведение мероприятий по реабилитации больных включает физическую реабилитацию (лечебная физкультура); психическую реабилитацию (психотерапия); социальную реабилитацию (восстановление социального положения в обществе, изменившегося в связи с болезнью), что может обеспечить возвращение к нормальной жизни многих больных, перенесших тяжёлые заболевания.

Активное участие больного в процессе лечения. Для современного клинициста больной перестал быть пассивным объектом терапии, он становится активным участником лечения. Наряду со значительным ростом общего культурного уровня населения растёт и его медицинская образованность. Поэтому следует разъяснять больным не только характер болезни, но и сущность терапевтических назначений. В случае пренебрежения этим правилом может нарушиться необходимый психологический контакт между врачом и больным, что отразится на эффективности лечения.

В связи с этим приобретает особое значение соблюдение врачом принципов деонтологии, на что указывал ещё Гиппократ. Высокий культурный уровень врача, его поведение, умение вести прием, чуткость и внимательность к больному позволит избежать ятрогении (от греч. *iatros* — врач; *gennaō* — производить), т. е. психогенных и других расстройств, возникающих как следствие деонтологических ошибок медицинских работников (неправильность, неосторожность высказываний или действий). Строить свою деятельность в соответствии с требованиями деонтологии может только врач, избравший свою профессию по призванию.

Основоположник отечественной психотерапии В. М. Бехтерев утверждал: «Если больному после разговора с врачом не стало легче — это не врач».

Современный врач живет в эпоху научно-технической революции, которая определенным образом влияет на этические принципы. Успехи диагностики, связанные с наличием многочисленной сложной диагностической аппаратуры, создают условия как бы отдаляющие врача от больного. Некоторые исследователи критически относятся к внедрению в медицину электронно-вычислительной техники, т. к. это значительно сокращает время общения больного с врачом, что имеет свои отрицательные моменты, заключающиеся в резком уменьшении эмоционального контакта, дающие возможность воздействовать на больного на расстоянии. Однако противопоставление принципов деонтологии научно-техническому прогрессу неправомерно. Технизация медицины не должна оказывать отрицательного влияния на специалиста медика, как врача, не должна подавлять

у него творческого начала. Медицина становится действенной только тогда, когда факты и информация о болезни преломляются в призме личности врача. Единство научно-технических достижений и научных знаний, скрепленные душевной чуткостью и мудростью, — необходимые качества современного врача, ибо «врач, преисполненный величайшей симпатией к больным, но без необходимых знаний, может принести им огромное зло» (И. И. Мечников).

Положение «лечить не болезнь, а больного» имеет два аспекта: научный и деонтологический. Научный аспект заключается в формировании по мере прогресса медицинской науки более обобщенного понятия той или иной болезни, на основе которого строится разработка этиотропной и патогенетической терапии. Деонтологический аспект представлен принципами гуманного, внимательного отношения к больному с учетом его индивидуальных особенностей, дающими возможность предотвратить ятрогению.

Данные аспекты тесно связаны и не противоречат друг другу. В этой связи справедливым, надо полагать, является формула: «лечить данную болезнь у данного больного» (Д. С. Саркисов).

РЕПОЗИТОРИЙ

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Список сокращений	4
1. Патология клетки	8
1.1. Причины нарушения функционирования и повреждения клетки	8
1.2. Общие механизмы повреждения клетки	10
1.3. Основные проявления повреждения клетки	14
1.4. Механизмы компенсации при повреждении	19
1.5. Типы клеточной гибели в организме	22
1.6. Принципы повышения устойчивости клеток к действию повреждающих факторов и патогенетической терапии	27
1.7. Общие реакции организма на повреждение	28
1.7.1. Ответ острой фазы	28
1.7.2. Шок: виды, патогенез, клинические проявления	32
1.7.3. Коллапс: виды, патогенез, клинические проявления	40
1.7.4. Кома: виды, патогенез, клинические проявления	41
2. Нарушения регионального кровообращения и микроциркуляции	43
2.1. Артериальная гиперемия: виды, причины, механизмы развития, проявления	43
2.2. Венозная гиперемия: причины, механизмы развития, проявления	46
2.3. Ишемия: причины, механизмы развития, проявления	47
2.4. Стаз: виды, причины, механизмы развития, проявления	50
2.5. Тромбоз: причины, механизмы, виды тромбов	51
2.6. Эмболия: виды, причины, механизмы развития	52
2.7. Расстройства микроциркуляции: формы нарушений, причины, механизмы развития	55
2.8. Принципы терапии расстройств регионального кровообращения и микроциркуляции	58
3. Воспаление	58
3.1. Определение понятия и общая характеристика	58
3.2. Общая этиология	59
3.3. Основные клинические признаки	60
3.4. Общий патогенез	62
3.5. Роль нервной, эндокринной и иммунной систем в патогенезе воспаления	76
3.6. Течение воспаления. Острое и хроническое воспаление	78

3.7. Виды воспаления	79
3.8. Теории воспаления	79
3.9. Значение воспаления для организма	80
3.10. Принципы терапии воспаления	81
4. Лихорадка	82
4.1. Определение понятия и общая характеристика	82
4.2. Общая этиология	83
4.3. Общий патогенез	85
4.4. Разновидности лихорадки. Типы температурных кривых	94
4.5. Биологическое значение лихорадки. Пиротерапия.....	97
4.6. Принципы жаропонижающей терапии.....	99
5. Инфекционный процесс	100
5.1. Определение понятия. Основные виды инфекционного процесса	100
5.2. Общая этиология	101
5.3. Общий патогенез	105
5.4. Периоды течения инфекционного процесса	107
5.5. Принципы терапии инфекционного процесса и инфекционной болезни	109
6. Гипоксия	110
6.1. Определение понятия и общая характеристика	110
6.2. Общая этиология	111
6.3. Общий патогенез	114
6.4. Компенсаторно-приспособительные реакции.....	118
6.5. Принципы профилактики и терапии гипоксических состояний.....	122
7. Иммунопатология.....	123
7.1. Общая характеристика иммунологической реактивности	123
7.2. Общие закономерности нарушений иммунологической реактивности	125
7.3. Иммунодефициты и принципы их терапии.....	126
7.4. Аллергия	131
7.4.1. Типы аллергических реакций и принципы их терапии	133
7.5. Аутоиммунные заболевания и принципы их терапии	140
8. Патология обмена веществ и энергии	145
8.1. Нарушения белкового, углеводного и липидного обмена.....	145
8.1.1. Нарушения обмена белков.....	145
8.1.2. Нарушения обмена нуклеиновых кислот.....	152

8.1.3. Нарушения обмена углеводов.....	153
8.1.4. Нарушения обмена жиров.....	157
8.1.5. Принципы коррекции и терапии нарушений белкового, углеводного и липидного обмена.....	162
8.1.6. Алиментарная недостаточность. Голодание.....	163
8.2. Нарушения водно-электролитного обмена.....	171
8.2.1. Общая характеристика водно-электролитного обмена.....	171
8.2.2. Типовые формы нарушения водного и электролитного обмена, их коррекция.....	174
8.2.3. Отёки: классификация, этиология и патогенез, принципы терапии.....	182
8.3. Нарушения кислотно-основного состояния организма.....	188
8.3.1. Механизмы поддержания кислотно-основного состояния организма.....	188
8.3.2. Ацидозы и алкалозы: причины, механизмы развития и компенсации, принципы их коррекции.....	195
9. Патология тканевого роста. Опухоли.....	200
9.1. Определение понятия. Виды опухолей и их характеристика.....	200
9.2. Биологические особенности злокачественных опухолей.....	203
9.3. Этиология опухолей.....	206
9.4. Молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза.....	208
9.5. Взаимодействие опухоли и организма. Маркеры злокачественного роста. Антибластомная резистентность.....	214
9.6. Предраковые состояния.....	220
9.7. Принципы профилактики и терапии опухолей.....	221
10. Лечебные принципы в медицине. Их научные основы.....	221
10.1. Краткая характеристика становления и формирования научной клинической медицины и лечения.....	222
10.2. Современные принципы терапии в медицине.....	226
10.3. Общая стратегия современной терапии.....	229

Учебное издание

Висмонт Франтишек Иванович
Чантурия Андрей Владимирович
Степанова Наталья Александровна и др.

ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Курс лекций

Ответственный за выпуск Ф. И. Висмонт
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 31.10.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 13,72. Уч.-изд. л. 16,27. Тираж 150 экз. Заказ 746.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.