



**УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

**Для студентов  
медицинских институтов**

***Бяловский Ю.Ю.***

**Курс лекций по  
патофизиологии**



**Часть 1**

**Рязань 2003**

**616-092 (075.8)**

**52.52**

**Б39**

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов (решение УМО-404 от 28.12.01.).

Рецензенты: **А.Ф.Белов**, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры нормальной физиологии;  
**В.А.Кирюшин**, зав. кафедрой профильных гигиенических дисциплин, профессор.

**Бяловский, Ю.Ю.**

Курс лекций по патофизиологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов: В 3-х частях. Ч. 1. Общая патофизиология / Авт.-сост. Ю.Ю. Бяловский: Ряз. гос. мед. ун-т. - Рязань, 2003. -400 с, ил.

Настоящее учебное пособие предназначено для студентов 2 - 3 курсов лечебного, медико-профилактического, стоматологического, фармацевтического, экологического факультетов медицинской университета. Составление пособия проводилось с учетом программ по патофизиологии для разных специальностей, обучающихся в медицинских вузах, утвержденных МЗ РФ в 1997 г. и Государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования, утвержденных в 2000 году. В пособие вошли, гематические разделы, недостаточно изложенные в имеющихся учебниках по патофизиологии, но требующиеся в подготовке специалистов медицинского профиля.



*50-летию со дня образования кафедры патофизиологии государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова на рязанской земле посвящается.*



## **ПРЕДИСЛОВИЕ**

Материал учебного пособия составлен в соответствии с программой по патофизиологии для студентов медицинских вузов России и с учетом многолетнего опыта ее преподавания в Рязанском государственном медицинском университете. За прошедшие полвека со дня создания кафедры патофизиологии на рязанской земле, лекционный курс для студентов читался замечательной плеядой педагогов-ученых, таких как профессора Л.Н. Карлик (основатель кафедры), В.А. Алексеев, А.Д. Павлов; доценты О.А. Налетова, В.И. Колобаев, В.И. Глобин. Их творческое наследие составило основу, костяк того лекционного курса, что ныне читается студентам, и органически вошло в настоящее учебное пособие.

Предлагаемый читателю курс лекций - первая попытка нашей кафедры дать студентам систематизированное изложение основных разделов патофизиологии. До сего дня на кафедре издавались лишь отдельные тематические учебные пособия, которые, увы, не могли охватить большинство проблемных вопросов, связанных с самостоятельной подготовкой студентов к итоговым занятиям и экзаменам. Составление настоящего пособия проводилось с учетом программ по патофизиологии для разных специальностей, обучающихся в медицинских вузах, утвержденных МЗ РФ в 1997 г. и Государственных образовательных стандартов

высшего профессионального образования, утвержденных в 2000 году. В пособие вошли тематические разделы, недостаточно изложенные в имеющихся учебниках по патофизиологии, но требующиеся в подготовке специалистов медицинского профиля.

В разделе «Общее учение о болезни» (Ч. 1) дается анализ таких основополагающих понятий как здоровье, болезнь, предболезнь и др., рассматриваются вопросы патофизиологии клетки, роль реактивности, наследственности в патологии и пр.

В разделе «Патофизиология типовых патологических процессов» (Ч. 1) отражены известные на сегодняшний день механизмы развития воспаления, лихорадки, иммунопатологических процессов, опухолевого роста, нарушения обменных процессов, что должно способствовать пониманию сущности наблюдаемых в клинике болезней. Эти сведения могут послужить той базой, которая даст возможность врачу прогнозировать течение различных заболеваний и тем самым оптимизировать проводимое лечение.

Наконец, в разделе «Патофизиология органов и систем» (Ч. 2 к Ч. 3) приводятся основные механизмы возможной развития соответствующей патологии, намечаются принципы диагностики и патогенетической терапии.

Мы будем благодарны всем педагогам за критические замечания и пожелания.

*Заведующий кафедрой патофизиологии  
Рязанского государственного медицинского  
университета имени академика ИЛ. Павлова,  
профессор Ю.Ю. Еяловский*

# ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

## *Общее учение о болезни*

### *Лекция № 1*

#### **Введение в патофизиологию:**

**здоровье и болезнь - как понятия общей нозологии.**

#### **Учение об этиологии и патогенезе**

Итак, Вы приступаете к изучению новой дисциплины - *патофизиологии*. Название «*патофизиология*» включает термины «патология» и «физиология». В свою очередь слово «патология» происходит от греч. *pathos* - страдание, болезнь + *logos* - учение, наука, а «физиология» от греч. *physis*- базис + *logos* - учение. Существовавшее ранее название нашей дисциплины «патологическая физиология» лишено смысла, т.к. физиология - это наука о жизнедеятельности нормального организма. Кроме того, поскольку в обоих словах имеется один корень - «логос», то для устранения терминологической тавтологии, прежнее название - «патологическая физиология» - сейчас не употребляется, а применяют термин «патофизиология», что переводится как основы учения о страданиях.

*Название* изучаемой дисциплины, во-первых, указывает на тесную связь нашей науки с нормальной физиологией, а во-вторых подчеркивает значение *эксперимента* в изучении механизмов развития болезней. Действительно, академик И.П. Павлов полагал, что в *общей* физиологии можно различать три, близко стоящие друг к другу, взаимно связанные отрасли: физиология нормальная, фи-

зиология патологическая и физиология терапевтическая. Под последней он подразумевал фармакологию.

Патофизиология тесным образом связана с рядом медико-биологических и клинических дисциплин. Связь патофизиологии с биохимией заключается, прежде всего, в том, что используются аналогичные методические подходы для оценки метаболических процессов - это методы молекулярной биологии и патохимии. Патофизиология тесно связана и с философией, поскольку обеспечивает философско-методологическое обобщение многочисленных фактов, накопленных в области медицины. Недаром патофизиологию называют философией медицины. Патофизиология тесно связана с *биологией*, так как в качестве предмета исследования имеет такой раздел как медицинская генетика. Наша наука тесно связана с *гигиеной* - т.к. изучает процессы в биологических системах в связи с действием неблагоприятных факторов среды. Патофизиология тесно связана с патанатомией, т.к. оценке подвергается и структурные изменения. Вообще же, патофизиология -- это мост между фундаментальными медико-биологическими знаниями (такими как биология, химия, физика, гистология, анатомия, биохимия, нормальная физиология) и клиникой, куда вы в настоящий момент переходите.

Как образно выразился один из видных отечественных философов медицины, академик Ю.П. Лисицин (1991), основная проблема при изучении клинических дисциплин заключается в том, что «целостная картина об организме постепенно сменяется тем клиническим мыш-

лением, суть которого заключается в усвоении набора признаков болезней, эпонимических наименований точек и зон, призванных достоверно засвидетельствовать у пациента наличие того или иного заболевания. Здесь в основном работает память (за период обучения будущий врач должен усвоить 50 тыс. терминов и понятий; попутно напомним, что язык А.С. Пушкина в его произведениях включает только 20 тыс. терминов и понятий). К концу обучения симптомы и синдромы постепенно становятся своеобразной верой, культом, фетишем, аксиомой. В настоящее время семиология остается ведущим инструментом, мерой истинности при формулировке диагноза и назначении лечения. Постепенно в сознании будущего врача формируется синдромный принцип подхода к оценке заболевания, который становится основой его клинического мышления, альфой и омегой современного медицинского образования».

Итак, что же такое патофизиология? *Патофизиология - наука, изучающая функциональные изменения в больном организме и устанавливающая общие закономерности происхождения, возникновения, течения и исхода патологических процессов.*

**Методы патофизиологии.** В своих исследованиях патофизиология использует 5 групп методов.

1. *Метод эксперимента* на живых объектах. Он включает моделирование патологических процессов и болезней на различных животных (на отдельных органах, тканях, клетках, субклеточных структурах) и экспериментальную терапию возникающих нарушений. Опыты на

живых объектах широко используются для решения разнообразных вопросов патологии проблемного и частного характера. В современном патофизиологическом эксперименте применяются методики, относящиеся к самым различным областям знаний и включающие весьма совершенные технические средства.

В процессе познания научный эксперимент выполняет следующие основные функции:

1) посредством вычленения отдельных свойств и сторон предмета дает возможность проникать в его сущность и раскрывать его закономерности;

2) материализуя ту или иную идею, выраженную в теории, гипотезе или предвидении, выступает критерием их истинности, формой проявления общего;

3) выступает в качестве средства получения и накопления новых научных данных, является первоисточником новых гипотез и теорий;

4) дает возможность зафиксировать «отклонения» реальных предметов от абстрактно-идеального образа, созданного на основе известных законов науки.

Для постановки эксперимента необходимо:

I. Формирование рабочей гипотезы.

II. Определение цели и постановка задач исследования.

III. Выбор частных методик, адекватных поставленным задачам.

IV. Проведение эксперимента (серии опытов с контролем).

V. Фиксация и анализ данных эксперимента.

VI. Обсуждение и выводы.

*Экспериментальный метод:* основной метод патофизиологии, основанный на воспроизведении болезни у животного, изучение ее, и перенесение полученных данных в клинику.

*Эксперимент:* острый - сопровождается вивисекцией (например: воспроизведение острой кровопотери); хронический - подразумевает длительное наблюдение за экспериментальным животным (введение электродов, трансплантация и др.).

*Экспериментальные методики:*

1. Выключения - т.е. удаления какого-либо органа хирургическим или каким-либо другим воздействием (тепло, холод, радиация), введение антител, фармакологических препаратов.

2. Раздражения - производится стимуляция первичных структур для того, чтобы вызвать нарушение функции какого-либо органа.

При помощи патофизиологического эксперимента разработаны иммунопрофилактика, вакцинация, стало много известно в механизме развития злокачественных опухолей. Экспериментально доказаны такие эндокринные заболевания как сахарный диабет, микседема, базедова болезнь, причины авитаминозов и др.

Вместе с тем экспериментальный метод имеет ряд ограничений, связанных с анизоморфизмом (видовыми различиями строения и свойств) организмов животных и человека, отдельных органов и тканей. Практически полностью отсутствует возможность воспроизведения влияния на животных социальных факторов болезней.

Существенные ограничения обусловлены также деонтологическими аспектами экспериментов на животных, в связи с причинением им во время опытов физических страданий.

Однако большинство достижений медицины, так или иначе, связано с экспериментами на живых объектах, и экспериментальный метод имеет в современной патофизиологии важнейшее значение.

2. *Метод клинического исследования.* Широкое использование совершенных биохимических, биофизических, электрофизиологических и ряда других методов дает возможность проводить безвредные целенаправленные функционально-диагностические исследования у пациентов и получать ценные данные для углубленного понимания типовых форм патологии и отдельных болезней.

3. *Метод физического моделирования* предполагает использование физических аналогов биологических структур, например, резисторов и емкостей для анализа электрических свойств мембраны клетки.

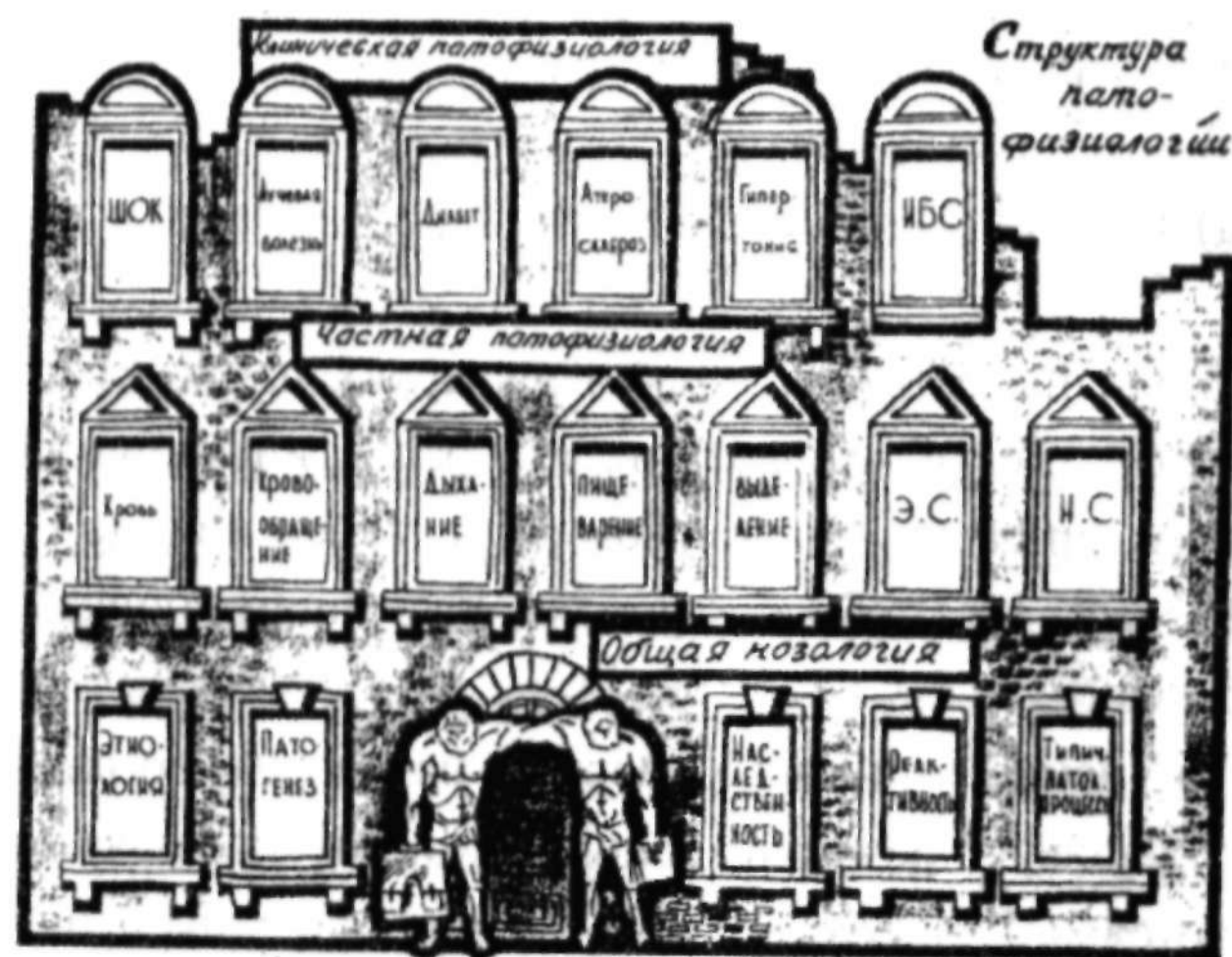
4. *Метод математического моделирования* с использованием современной вычислительной техники. Позволяют моделировать различные патологические процессы, устанавливать их механизмы, прогнозировать развитие и исход при определенных заданных условиях.

5. *Метод теоретического анализа* результатов исследования, формулирования научных положений и концепций. Для анализа и обобщения большого и быстро возрастающего объема фактических данных первостепенное значение имеет теоретическая разработка философ-

ских и методологических аспектов патологии, ее фундаментальных понятий и категорий, системного принципа в патологии и других вопросов, связанных с формулированием положений общей теории медицины. Результаты теоретических разработок имеют непосредственное значение и для медицинской практики.

### ***Структура патофизиологии как науки***

Наука и учебная дисциплина «патофизиология» включают 3 основных раздела с несколькими подразделами и имеют следующую структуру (рис. 1):



*Рис. 1. Структура патофизиологии*

I. Нозология (от греч. nosos - болезнь + logos) включает следующие разделы:

1. Общее учение о болезни:

а) основные понятия и категории патологии;



б) классификация и номенклатура болезней;

в) некоторые социальные аспекты патологии.

2. **Общая этиология** (от греч. aetos - причина):

а) общие свойства болезнетворных факторов;

б) основные категории болезнетворных факторов;

в) значение условий в возникновении болезней;

г) принципы этиотропной профилактики и лечения,

3. **Общий патогенез** (от греч. pathos + genesis - происхождение);

а) механизмы устойчивости организма к действию патогенных факторов;

б) общие механизмы развития болезней;

в) механизмы выздоровления;

г) механизмы умирания;

д) принципы патогенетической профилактики и лечения.

4. Учение о типовых патологических процессах: повреждении клетки, воспалении, лихорадке, инфекционном процессе, гипоксии, опухолевом росте, аллергии и др.

Разделы I и II объединяют под названием «общая патофизиология».

II. Учение о типовых формах патологии органов и систем: крови, кровообращения, дыхания, пищеварения, выделительной, эндокринной и нервной системы, печени. Этот раздел называют также «частная патофизиология».

III. Клиническая патофизиология - учение о механизмах развития конкретных заболеваний человека.

### 1. *Общая нозология*

*Общая нозология* - это теория болезни как состояния человека. Принципиальное отличие между нозологией и

*патологией* заключается в том, что патология изучает изменения в человеческом организме в результате патологического процесса, как биологическом объекте, т.е. изменения в строении и жизнедеятельности организма. Но человек, в отличие от животных выполняет и социальные функции, на которые патология оказывает влияние, но не саму возможность их выполнения. Нозология изучает болезнь как состояние человека, при котором патологический процесс нарушает выполнение им его социальных функций.

Итак, перейдем к определению понятий *общей нозологии*. Такими понятиями являются *здоровье, болезнь и донозологические состояния*.

В современной литературе встречается свыше ста определений здоровья, которые по подходам можно подразделить:

- здоровье - это отсутствие болезней.

- здоровье и норма понятие тождественное.

- здоровье как единство морфологических, психоэмоциональных и социально-экономических констант.

Общее во всех определениях ~ т.н. *нозоцентрический подход*, т.е. противопоставление здоровья болезни (нездоровью), иными словами отправной позицией является *патология*, под доминирующим влиянием, которой по-прежнему остается и теоретическая и практическая медицина. Ведь при проведении консилиумов и консультаций главная задача специалистов - «исключить» какую-либо патологию, но никак не оценить уровень здоровья.

Здоровье - емкая категория. Говоря о здоровье нельзя ограничиваться чисто бытовым подходом к здоровью, кото-



рое, кстати, личностно без особых мудрствований, оценивается как отсутствие болезней у конкретного индивидуума

В настоящее время в отношении понятия здоровья зарождается новый подход - *валеологический* (валеология - учение о здоровье), который предполагает оценку здоровья как главного критерия количества и качества жизни.

Все предшествующее развитие цивилизации показало, что здоровье человека представляет собой категорию социально-биологическую, а не просто биологическую. Социальные факторы нарастают по своему влиянию на человека, зачастую они становятся определяющими в уровне его здоровья, независимо от исходного естественного (генетического) резерва. Здоровье и болезни человека по сравнению с животными это принципиально новые категории, т.к. социальные факторы, особенности поведения человека, в изменившейся среде обитания, имеют первостепенное, а подчас и решающее значение в сохранении и становлении здоровья.

В этом плане наиболее объемлющим является определение здоровья, которое записано в преамбуле Устава Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): «Здоровье является состоянием полного физического, духовного и социального благополучия человека, допускающего наиболее полноценное его участие в различных видах общественной трудовой деятельности, а не только отсутствие болезней и физических дефектов.»

Близкое по смыслу определение здоровья мы находим и у И.П.Павлова: здоровье - динамическое равновесие организма и среды.

А.Д. Адо: Здоровье или норма - это существование, допускающее наиболее полное участие в общественной и трудовой деятельности.

Здоровье - это не только отсутствие болезни и инвалидности, но и наличие полноценного, гармонически развитого физического, психического и нравственного состояния человека (Б.В. Петровский).

Здоровье - это высокоустойчивое состояние саногенетических механизмов, это выражение не только биологической сущности, но и социальной стороны... (СМ. Павленко).

Здоровье - биологическая полноценность трудоспособного индивидуума (О.С. Глозман).

Здоровье - жизнь трудоспособного человека, приспособленного к изменениям окружающей среды (И.Р. Петров).

Для здорового состояния человека характерно:

- 1) поддержание устойчивой неравновесности организма и среды;
- 2) сохранение целостности организма человека;
- 3) сохранение трудоспособности.

*Норма здоровья* - оптимальное состояние живой системы, при котором обеспечивается максимальная адаптивность, т.е. приспособляемость к условиям жизни.

Норма здоровья - такая форма жизнедеятельности организма, которая обеспечивает ему наиболее совершенную деятельность и адекватные условия существования.

Социальная обусловленность здоровья может быть подтверждена следующими примерами:

- у незамужних женщин преждевременные роды встречаются в 4 раза чаще, чем у замужних; ,

- в неполных семьях заболеваемость детей пневмониями в 3,5 раза выше, чем в полных;
- злоупотребление алкоголем, курение, неблагоприятное место жительства существенно увеличивают заболеваемость раком легкого.

По данным ВОЗ (1996), соотношение причин утраты здоровья распределяется следующим образом:

- 50% - условия и образ жизни;
- 20 - 25% - экологическая обстановка;
- 20% - неблагоприятная наследственность;
- 5 - 10% состояние здравоохранения.

Оценка уровня, структуры здоровья основана на измерении функциональных резервов организма, для чего используется относительно большой арсенал тестов, которые мы с Вами будем изучать на практических занятиях.

Перейдем к понятию *болезнь*.

Болезнь - главное, ключевое понятие нозологии и всей патологии. Этот термин используется в двояком смысле: *узком* - для обозначения отдельных конкретных заболеваний (нозологических единиц) и гораздо более *широком* - как категория, обозначающая определенное биологическое явление, особую форму жизнедеятельности организма.

Применение термина «болезнь» в первом смысле не вызывает значительных сложностей. В то же время обобщенное понятие болезни, несмотря на его фундаментальное значение для медицины, до настоящего времени не получило однозначного толкования и определения. Пред-

ложено очень много различных дефиниций термина «болезнь», но ни один из них не получил широкого распространения и признания.

Например, А.А. Остроумов: «Болезнь... нарушение нормальной жизни человека условиями его существования в среде».

А.Д. Адо: «Болезнь - это жизнь поврежденного организма при участии процессов компенсации нарушенных функций. Болезнь снижает трудоспособность человека и является качественно новым процессом».

Н.Н. Зайко: «Болезнь есть нарушение н о р м а л ь н о й жизнедеятельности организма при воздействии на него повреждающих агентов, в результате чего понижаются его приспособительные возможности».

Болезнь - это особый вид страдания, вызванный поражением организма, отдельных его систем различными повреждающими факторами, характеризующийся нарушением системы регуляции и адаптации и снижением трудоспособности (ВОЗ).

Болезнь - это сложная реакция организма на действие болезнетворного агента, качественно новый процесс, возникающий в результате расстройства взаимоотношения организма с окружающей средой и характеризующийся нарушением его функций и приспособляемости, ограничением работоспособности и социально полезной деятельности (Д.Е. Альперн).

Болезнь - качественно новый процесс жизнедеятельности, возникающий в результате воздействия на организм чрезвычайного раздражителя, характеризующийся,

с одной стороны нарушением функции отдельных звеньев нервно-регуляторного аппарата, а с другой - рефлекторным включением защитно-приспособительных механизмов, направленных на выздоровление (СМ. Павленко).

Болезнь - это сложная качественно новая реакция организма на действие чрезвычайного раздражителя, возникающая вследствие расстройства взаимодействия его с окружающей средой и характеризуется: нарушением функций и морфологических структур организма, регуляции функций и жизнедеятельности; расстройством взаимодействия организма с окружающей средой, т.е. снижением приспособляемости; ограничением работоспособности и социально-полезной деятельности.

В основе болезни лежат признаки стеснения, нарушения, повреждения. Так, Р. Вирхов считал, что болезнь - повреждение клеток. И.М. Сеченов полагал, что - болезнь - продукт разрушения организма. Однако у любой болезни есть и другая сторона медали. Очень важны и процессы компенсации, защиты, приспособления. И.П.Павлов считал, что компенсация - физиологическая мера защиты против болезни. Таким образом, *болезнь - единство проявлений повреждения, компенсаторных, защитно-приспособительных и саногенетических механизмов.*

Крайне важным в общей нозологии являются категории, отражающие переход, трансформацию здоровья в болезнь. Здесь выделяют следующие стадии, которые развиваются последовательно:

- 1) предпатология;
- 2) предболезнь (патология);

3) латентный период болезни;

4) болезнь.

*Предпатология* - состояние организма, у которого в силу сложившихся опасных внешних условий, ослабления адаптивно-компенсаторных механизмов, значительно понижен порог резистентности к воздействию патогенных факторов, и любое неблагоприятное воздействие приводит к развитию патологического процесса. Например, состояние переутомления, является предпатологией для развития травматических повреждений, например, повреждения кожи при обработке дерева (столярные работы).

Состояние предпатологии во многих случаях может быть достаточно точно диагностировано и требует в каждом отдельном случае принятия мер по его устранению методами социальной компенсации, включая и медицинское вмешательство в необходимых случаях. Так, в очаге эпидемии инфекционных заболеваний такой мерой будет вакцинация населения.

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

*Предболезнь (патология)*

Действие любого патогенного фактора вызывает появление строго определенной последовательности приспособительных реакций. Если раздражитель слаб, то возникают *реакции физиологической нормы*. Более сильные воздействия приводят к формированию *адаптивных реакций* или реакций напряженного привыкания. Если же мощности адаптивных механизмов данной системы не



достаточно для противодействия патогенному фактору, она *повреждается* и ее деятельность *компенсируется* (замещается) работой других систем. *Компенсаторная перестройка* реакций является началом *патологического процесса* (патология или предболезнь). Но это еще не болезнь, поскольку компенсаторные механизмы могут остановить развитие патологии до того, как будут нарушены социальные функции человека. Поэтому эту стадию называют *предболезнь*.

Например, плотник во время работы противостоит повреждающему действию стружки на кожу, и если мощность этого воздействия невелика, повреждения кожи не происходит (реакции физиологической нормы и адаптации). Но при значительной силе воздействия происходит ранение кожи - например, проникновение занозы. Возникающее воспаление ограничивает работу поврежденного пальца и замещение его функции другими пальцами. Иными словами, возник патологический процесс, который не является болезнью, т.к. плотник сохраняет работоспособность. Чаще всего дело ограничивается этим - происходит пролиферация и рубцевание ранки. Однако если в ранку попадет инфекция и произойдет массовая гибель клеток, то возможна генерализация патологического процесса. От реактивности организма зависит - ограничить ли реакцию на повреждение локальной патологией или же патология может генерализоваться, например, перейдя в сепсис, т.е. болезнь, когда на борьбу с заболеванием включаются многие системы сохранения жизни.

### *Латентный период болезни*

Переход от предпатологии к патологическому процессу и далее к болезни, как правило, происходит не сразу, а через скрытый (латентный период). Латентный период особенно свойственен патологии, вызываемой микроорганизмами и, в этом случае он называется инкубационным. Длительность латентного периода зависит как от вида микроорганизма, так и индивидуальных особенностей организма и может продолжаться от нескольких часов при остром респираторном заболевании до многих месяцев при лепре.

### *Болезнь*

Латентный период продолжается до тех пор, пока неспецифическая система защиты может противостоять повреждающему действию патогенного фактора и не включается специфическая система (например, иммунная). В последнем случае, возникает *манифестная* стадия течения болезни (стадия клинического разгара), например, сепсиса.

Разберем некоторые *другие* понятия общей нозологии. *Патологическая реакция* - кратковременная, необычная, неадекватная реакция организма на какое-либо воздействие. Именно неадекватность (недетерминированность раздражением) реакции является критерием патологичности. Типичным примером являются гиперергические реакции нарушенной иммунологической реактивности - реакции цитолиза, гемоагглютинации, анафилаксии. Довольно яркий пример - патологические рефлексy, которые возникают на почве нарушений деятельности различ-

ных отделов нервной системы. Так, известен ряд необычных двигательных рефлекторных реакций: рефлексы Бабинского, Россолимо, сосательный рефлекс при органических поражениях пирамидного пути и др., патологические гастрокардиальные рефлексы, извращенные сосудистые реакции на температурные воздействия. Возможны условнорефлекторные патологические рефлексы: коронар-спазм, бронхоспазм и др.

*Патологический процесс* - сочетание повреждения, патологических и защитно-компенсаторных реакций в поврежденных тканях, проявляющиеся в виде функциональных, морфологических и метаболических нарушений.

*Отличие патологического процесса от болезни:*

- 1) патологический процесс всегда полиэтиологичен;
- 2) один патологический процесс может вызывать разные болезни;
- 3) болезнь - комбинация нескольких патологических процессов;
- 4) патологический процесс может не приводить к снижению адаптивных способностей организма.

*Патологическое состояние* - это медленно (вяло) текущий патологический процесс. Может возникнуть в результате ранее перенесенного заболевания (рубцовое сужение пищевода, состояние после резекции, ампутации конечности).

*Типовые патологические процессы* - различные патологические процессы, которые встречаются в виде постоянных сочетаний или комбинаций, сформировавшихся и закрепленных в процессе эволюции (гиперемия, ишемия,

стаз, тромбоз, эмболия, воспаление, опухолевый рост, дегенерация, дисплазия, дистрофия и др.).

*Любая болезнь имеет стадии:*

- a) латентный период;
- b) продромальный период;
- c) стадию разгара;
- d) стадию исхода.

*Латентный (скрытый) период* - может быть очень коротким - несколько секунд (отравления) и очень длинным - несколько лет (СПИД). В случае инфекционных болезней латентный период носит особое название инкубационный.

*Продрома* - период от первых симптомов болезни до разгара - может быть не выраженным (механическая травма), либо очень выраженным (острая лучевая болезнь).

*Период выраженных проявлений (разгара) болезни* - типичное клиническое проявление.

*Исход болезни:* выздоровление (полное, неполное), рецидив, хронизация, смерть.

*Выздоровление* - не всегда возврат к исходному состоянию, организм существенно меняется. Процессы выздоровления начинаются с момента начала заболевания. Механизмы выздоровления - борьба повреждения и защиты. Различают срочные и долговременные механизмы выздоровления.

*Неполное выздоровление* называется ремиссией. Ремиссия (от лат. remissio- уменьшение, ослабление) - временное улучшение состояния больного, проявляющееся

в замедлении или прекращении прогрессирования болезни, частичном обратном развитии или полном исчезновении проявлений болезненного процесса. Ремиссия является определенным, в ряде случаев характерным этапом болезни, но отнюдь не представляет собой выздоровления и, как правило, вновь сменяется рецидивом, т.е. обострением патологии.

*Рецидив* (от лат. *recidive* - возобновляющийся) - возобновление или усугубление проявлений болезни после их временного исчезновения, ослабления или приостановки болезненного процесса (ремиссии).

*Переход в хроническую форму* - непрерывное, медленное протекание болезни с длительными периодами ремиссии (месяцы и даже годы). Такое течение заболевания определяется вирулентностью возбудителя и главным образом - реактивностью организма. Так, в старости, многие болезни приобретают хронический характер.

*Осложнение* - каждый присоединяющийся к основному страданию патологический процесс, не обязательный при данном заболевании, но в своем возникновении связанный с вызвавшими его причинами или с развившимися в ходе болезни нарушениями в организме.

*Номенклатура болезней* представляет собой обширный перечень или каталог наименований нозологических форм или единиц, используемых в медицине для единообразного обозначения болезней и патологических состояний. В настоящее время разработка такой номенклатуры еще не закончена.

Под *классификацией болезней* понимается определенная система распределения болезней и патологических

состояний в классы, группы и другие рубрики в соответствии с установленными критериями.

*Принципы классификации болезней:*

1) *этиологическая классификация* (инфекционные болезни, отравления и др.);

2) *топографо-анатомическая классификация* (сердечные, дыхательные болезни);

3) *классификация по полу и возрасту* (детские, женские, старческие);

4) *экологическая классификация* (тропические, климатические болезни);

5) *классификация по общности патогенеза* (аллергические, воспалительные и др.);

б) *по характеру течения* (острые, хронические);

Различают также хирургические болезни, внутренние болезни, осложнения беременности, родов и послеродового периода; болезни подразделяют на органические и функциональные и др.

В настоящее время нашла наиболее широкое применение Международная классификация болезней, травм и причин смерти (МКБ) - один из важнейших инструментов, обеспечивающих сопоставимость данных о здоровье населения, эпидемиологической ситуации и деятельности здравоохранения. Проект этой классификации был впервые утвержден в 1960 г. На Международной статистической конференции в Париже. Конференция постановила пересматривать их каждые 10 лет в связи с изменением научных взглядов на патогенез и происхождение заболеваний. В настоящее время в России принята Международ-



совокупность целого ряда явлений». В данном случае, в качестве причины выступает - патогенное действие возбудителя соответствующей болезни, а в качестве условий - факторы внешней среды (благоприятные или неблагоприятные), реактивность организма, определяемая конституциональными, наследственными и другими факторами.

Таким образом, условия - факторы, позволяющие причине появляться с необходимостью, т.е. влияющие на возникновение и развитие болезней, но не определяющие специфики заболевания.

Следует различать *причину* и *причинный фактор*. Если причина - это категория действия, то *причинный фактор* - это *главный фактор*, обеспечивающий такое действие, т.е. запускающий причинно-следственные взаимоотношения. Например, без наличия туберкулезной палочки (причинный фактор), мы не сможем смоделировать туберкулез, даже, несмотря на выполнение сотен других условий. Главная характеристика причинного фактора - его *патогенность*.

Патогенность фактора (раздражителя) может быть обусловлена его *необычной для организма природой*, исключающей возможность адекватных физиологических адаптивных реакций (вирулентные микроорганизмы, различные яды, ионизирующая радиация, электрический ток и др.). Патогенными, чрезвычайными, могут быть раздражители, обычные по своей природе, но *выходящие по интенсивности за пределы диапазона физиологических приспособительных возможностей* (чрезмерно высокие или низкие температуры, сильные механические воздействия,

избыточное или недостаточное содержание в пище необходимых ингредиентов, кислорода в воздухе, острые психоэмоциональные перегрузки и т.д.). Обычный раздражитель может стать чрезвычайным в связи с *чрезмерной* длительностью воздействия на организм или нарушением естественных биоритмов (длительное звуковое раздражение или полная тишина; одиночество, пребывание в темноте, вибрация, гипокинезия, запыление воздуха, хроническая нервно-психическая перегрузка и т.п.). Особое место занимают *безвредные, индифферентные* по всем своим параметрам воздействия, в том числе не материального, а информационного характера, ранее сочетавшиеся с действием на организм какого-либо патогенного фактора.

Выделяют три основных типа действия причинного фактора на организм:

1. Причинный фактор действует на всем протяжении болезни и определяет ее развитие и течение (острое отравление и т.д.).

2. Причинный фактор является лишь толчком, запускающим процесс, который затем развивается под влиянием патогенетических факторов (ожоги, лучевая болезнь и т.д.).

3. Причинный фактор воздействует и сохраняется на всем протяжении болезни, но роль его на разных этапах неодинакова.

*Условия жизни человека составляют:* внешняя среда (социальная, географическая и т.д.) и внутренняя среда, т.е. те условия, которые складываются в самом организме для его различных органов и систем, отдельных клеток и внеклеточных образований. Таким образом, *под условия-*

*ми болезни* понимают какие-либо обстоятельства или воздействия, которые сами по себе не могут вызвать данное заболевание, но ослабляют, усиливают или модифицируют действие патогенных факторов.

*Условия могут быть разделены на несколько групп:*

1. Условия, влияющие на реактивность организма, их можно разделить на благоприятные и неблагоприятные.

2. Условия, влияющие на причину болезни, поскольку причина также находится в среде, и также разделяются на благоприятные и неблагоприятные. :

Кроме того, выделяют:

1) *внутренние условия* (наследственная предрасположенность, патологическая конституция, старческий возраст);

2) *внешние условия* - нарушения питания, переутомления, переохлаждения, плохой уход и др.).

Болезни возникают тогда, когда под влиянием причин и соответствующих условий нарушается «уравновешивание» организма с внешней средой, т.е. когда приспособление организма становится недостаточным. Следовательно, под *этиологией* понимают процесс сложного взаимодействия организма с патогенным фактором и комплексом разнообразных условий.

Соотношение причин и условий возникновения болезней - предмет длительных дискуссий, имеющих философско-мировоззренческую основу.

*Монокаузализм* - направление в этиологии, согласно которому всякая болезнь имеет единственную причину. Разновидность механицизма (вульгарного материализма).

Глубокое познание причинности в медицине потребовала ее аналитического расчленения на составные элементы и описания их. Развитием аналитической тенденции в общей этиологии является механический детерминизм (его разрабатывали Бэкон, Декарт, Галилей и др.).

В эпоху господства метафизического взгляда на мир все наблюдаемые в мире изменения сводились к отождествлению с законами механики. Согласно этому взгляду, природа, весь мир - это огромный часовой механизм, в котором все происходит по законам механики, физики, математики. Причину возникновения заболевания стали сводить к чисто внешнему воздействию на организм какого-либо фактора, т.е. причина активна, организм пассивен, а болезнь определяется только действием внешних причин. Наибольший расцвет монокаузализма произошел в XIX в., ознаменовавшимся открытием микробов - возбудителей ряда болезней, в связи с выдающимися работами Л. Пастера.

Многообразие причин сводилось главным образом к форме механического, физического, химического, инфекционного воздействия. Патолог В.В. Подвысоцкий (1894) писал по поводу монокаузализма: «увлечение доходило до того, что считалось достаточным констатировать какую-нибудь бактерию в больном организме, чтобы уже считать ее возбудителем, причиной болезни».

Представления монокаузалистов противоречили многим наблюдениям. Известно, что даже во время самых жестоких эпидемий не все люди заболевали, а среди заболевших наблюдалась неодинаковая тяжесть заболевания и

не все они умирали. В 1884 г. Леффлер открывает факт бациллоносительства (дифтерия). В связи с этим и многими другими данными, стало очевидно, что теория монокаузализма несостоятельна.

*Кондиционализм* - философское направление в этиологии, которое постулировало, что причин болезни нет, а есть условия, ее определяющие; представитель - Ферворн, последователь Маха - субъективный материализм (материи нет - это продукт деятельности мозга). Отрицал детерминизм.

По взглядам кондиционалистов болезнь вызывается не одним каким-либо фактором, а бесчисленным множеством условий, обычно равноценных между собой. Врач, исходя из своих субъективных наблюдений, более или менее интуитивно выделяет то или иное условие в качестве главного и называет его причиной.

Кондиционалисты отрицали *объективность причинной связи* в патологическом процессе, считая ее производным от субъекта. Они проводили в патологии ту же линию субъективного идеализма, какую в философии проводил Мах, считавший, что нет причины, находящейся вне нашего сознания.

Кондиционалисты причину болезни видели в наборе условий, причем любое из них является равноценным (т.е. специфической причины болезней по их взглядам - нет).

Одни (Ферворн, Ганземан) считали эти условия субъективно, а другие (Шор, 1925, Оппель, 1927) объективно существующими. В соответствии с этим развились два философских взгляда на этиологию (субъективный идеализм и метафизический материализм).

*Конституционализм* - учение, ставящее внутренние причины и условия болезней в первостепенную зависимость от конституциональных особенностей. Так, немецкий психиатр Крейчмер, в 20-х годах нашего столетия пытался установить закономерную связь между типом телосложения, психическими особенностями личности и психопатологией. Он считал, что циклоидный тип личности связан с пикническим (гиперстеническим) телосложением и сочетается с циклотимией или маниакально-депрессивным психозом. Лица с астеническим телосложением - имеют шизоидный тип личности и предрасположены к заболеванию шизофренией. Наконец, эпилептоидный тип часто встречается у людей с мускульным телосложением и, соответственно, предрасполагает к заболеванию эпилепсией. Подобную зависимость на 100 лет раньше проследил итальянский психиатр Ч. Ламброзо: по его мнению, деструктивность психики личности напрямую определяется особенностями строения лицевого черепа (лицо преступника).

Некоторые патологи-конституционалисты признавали фатальность наследственных заболеваний, что обезоруживало врача, так как лечение болезней, по мнению сторонников этого направления, не может дать хороших результатов. На основании этого были сделаны выводы о необходимости контроля за браками (стерилизация психических больных), а в весьма крайней форме - об уничтожении «неполноценных» людей.

В некоторых случаях одна и та же болезнь может возникнуть под действием различных по своей природе



факторов. В таких случаях говорят о *полиэтиологичности* данной болезни. Например, причиной злокачественного роста клеток могут быть химические канцерогены, вирусы, ионизирующее излучение и др. Однако полиэтиологичность в этом (и других случаях) является относительным понятием, поскольку каждый конкретный случай возникновения опухоли имеет свою определенную причину. Иногда за этим термином скрывается незнание истинной этиологии данной болезни.

Из приведенных положений общей этиологии вытекают *основные принципы этиотропной профилактики и лечения*:

1) установление этиологического фактора, его устранение, ослабление патогенных свойств или ограждение организма от его воздействия (например, антимикробная, противотравматическая терапия и др.);

2) выявление условий, влияющих на патогенный эффект причинного фактора, и их изменение в благоприятном для организма направлении.

### 3. *Общий патогенез*

Термином «*патогенез*» обозначают учение о механизмах возникновения, течения и исхода болезней и болезненных процессов, а в другом его значении - конкретные механизмы их развития.

Различают *общий и частный патогенез*.

*Общий патогенез* - раздел патофизиологии, изучающей общие закономерности, свойственные разным группам болезней (наследственным, инфекционным, эндокринным и др.).

*Частный патогенез* относится к конкретным нозологическим формам. Проблемы патогенеза тесно связаны с вопросами *этиологии*. В некоторых случаях действие этиологического фактора на протяжении всего патологического процесса решающим образом определяет его патогенез (например, при большинстве инфекционных заболеваний, многих интоксикациях, наследственных болезнях, некоторых эндокринных расстройствах и др.) - т.н. *этиотропно-детерминированный патогенез*. В других случаях первичное воздействие этиологического фактора является лишь пусковым механизмом цепи причинно-следственных связей. Каждое звено этой цепи становится в свою очередь этиологическим фактором закономерного развития последующих явлений - т.н. *цепной тип патогенеза*. Типичными примерами подобного рода могут служить ожог, действие ионизирующей радиации, сильного сдавления тканей и т.п.



Рис. 2. «Порочный круг» при кровопотере

В некоторых случаях патогенез характеризуется появлением так называемых *порочных кругов*. Сущность этого феномена состоит в том, что возникшее в организме нарушение превращается в этиологический фактор, поддерживается и усиливается, образуя своеобразную положительную обратную связь. Например, кровопотеря влечет за собой кровяную гипоксию, та в свою очередь - ишемию миокарда и сердечную недостаточность, которая резко усиливает гипоксию (рис. 2).

*В основе патогенеза лежат две группы механизмов.* Первая - это  *типовые реакции*. Типовые реакции - это стереотипные, эволюционно закрепленные реакции организма на однотипные раздражители. Яркий пример - реакция стресса Г. Селье.

Вторая - это *патологические системы*. П.К. Анохин так определял систему: - это «комплекс избирательно вовлеченных компонентов, у которых взаимодействия и взаимоотношения приобретают характер взаимодействия компонентов на получение фокусированного полезного результата». Как правило, физиологические и функциональные системы направлены на поддержание *гомеостаза*.

*Патологическая система* - это совокупность реакций отдельных клеток, тканей, органов, систем или организма в целом, возникающих при воздействии на организм патогенного фактора, характеризующаяся длительной самоподдерживающейся активностью и депрессией саногенетических механизмов и ведущая к нарушению гомеостаза.

*Характеристика патологических систем:*

а) динамическая (функциональная) совокупность реакций;

б) возникает при действии патогенного раздражителя;

в) длительность самоподдержания и депрессия саногенетических механизмов (аналогия с «золотым правилом нормы» П.К. Анохина);

г) нарушения гомеостаза.

Существует *два основных механизма возникновения патологических систем*:

а) возникновение патологического доминантного очага;

б) возникновение порочного круга.

Весьма вариабельно соотношение значения *местных и общих* процессов в патогенезе. Так, при воспалении, вызванном местным повреждением ткани, патологический процесс развивается в основном в области повреждения; общие сдвиги в организме в большинстве случаев относительно невелики. В других случаях небольшие по масштабу локальные нарушения вызывают выраженные системные, генерализованные реакции организма. Примерами такого рода могут служить источники сильного болевого раздражения, например, при желчно- и почечнокаменной болезни, зубной боли, в виде реакций: колебания артериального давления, изменения ритма и сократительной функции сердца, характера дыхания и др. При развитии любой болезни, как правило, обнаруживаются более или менее *специфические* механизмы патогенеза. К *неспецифическим* механизмам относят такие типовые патологические процессы, как воспаление, лихорадка, тромбоз и др., а также такие «элементарные» процессы, как повышение проницаемости биомембран, изменения мембранного потенциала, генерация активных форм кислорода и

т.п. Примером специфических механизмов может служить активация систем клеточного и гуморального иммунитета. Среди разнообразных механизмов развития болезней выделяют наиболее существенные, постоянно встречающиеся при данном заболевании и определяющие его главные черты. Эти механизмы принято называть *основными*, или *ведущими*. По мере развития болезненного процесса, ведущие механизмы могут меняться. В ряде случаев выделить из множества патогенетических звеньев единственный, «основной» или «ведущий», даже с учетом стадии болезни оказывается невозможным. Возникновение, развитие и завершение болезни в абсолютном большинстве случаев складываются из процессов, *двояких* по своей биологической сущности и значению для организма. Патогенез включает:

1) прямые следствия действия патогенного фактора (первичное повреждение или нарушение);

2) вторично возникающие в ходе болезненного процесса структурно-функциональные нарушения (например, цирротические процессы при остром гепатите);

3) одновременно или с определенным сдвигом по времени формирующиеся защитно-приспособительные (саногенетические) реакции, направленные на устранение патогенного воздействия и возникших в организме нарушений.

Пусковыми механизмами этих реакций могут служить сам патогенный фактор, а также первичные и вторичные результаты его повреждающего действия. Как первичные и вторичные нарушения, так и защитно-при-

способительные реакции могут реализовываться на различных уровнях, от молекулярного до организменного, включая поведенческие реакции. Таким образом, патогенез в его широком понимании представляет собой *диалектическое единство* процессов нарушения жизнедеятельности (собственно патологических) и реакций, препятствующих этим нарушениям и направленных на восстановление гомеостаза организма (реакций саногенетических). Правильная оценка каждого компонента патогенеза на всех этапах развития болезни имеет первостепенное значение для оптимальной пато- и саногенетической профилактики и терапии, направленных на блокаду реакции патологических и стимуляцию защитно-приспособительных.

#### **4. Общий саногенез**

*Саногенез* - это совокупность защитно-приспособительных механизмов физиологического и патологического характера, развивающихся в результате воздействия патогенного фактора и направленных на восстановление нарушенных функций организма.

Выделяют 2 группы саногенетических механизмов: *первичные* и *вторичные*. Первичные - препятствующие возникновению патологического процесса, вторичные - способствующие выздоровлению заболевшего организма,

К *первичным* относят - *адаптационные* и *защитные механизмы*. *Адаптационные* - механизмы приспособляющие организм к изменившимся условиям среды. *Защитные* - направленные на удаление организма от патогенного фактора (уход от высокой температуры).

К *вторичным* относят вторичные защитные, компенсаторные и терминальные. Вторичные защитные направлены на избавление организма от патогенного фактора после развития патологического процесса (рвота после отравления). *Компенсация* - восполнение (замещение) нарушенных в результате патологии функций. *Терминальные механизмы* ~ действующие на заключительном этапе защиты организма при грубых повреждениях систем и органов («вспышка» жизненной активности непосредственно перед смертью).

## Лекция № 2

### Понятие о реактивности организма.

#### Виды реактивности. Значение реактивности в развитии патологии. Виды и механизмы резистентности

На прошлой лекции, мы говорили о значении причин и условий в возникновении и развитии болезней. Так, в зависимости от видовых, возрастных, половых, конституциональных, индивидуальных особенностей организма, одни и те же раздражители могут вызывать тяжелые расстройства жизненных процессов вплоть до гибели всего организма, в то время как в других случаях, эти расстройства при таком же воздействии лишь слабо выражены или **ПОЛНОСТЬЮ** отсутствуют. В ряде случаев именно сочетание этих особенностей приводит к тому, что патогенные свойства приобретают самые обычные, банальные раздражители. Особенно ярко эта зависимость проявляется на примере различных аллергических реакций, когда именно особенности организма становятся основой развития патологии. Патологическое воздействие обычных раздражителей может также возникать в случаях нарушения гомеостатической функции нервной и эндокринной системы, в период незавершенного выздоровления после различных заболеваний и т.д.

Нужно, однако, оговориться, что бывают ситуации, когда от организма, его свойств, практически ничего не зависит при встрече с патогенным фактором. Речь идет о тех случаях, когда организм подвергается воздействию исключительных, экстремальных разрушающих или по-



вреждающих факторов, интенсивность которых явно превосходит возможности адаптивных механизмов организма. Например, каким бы живучим и выносливым не был человек, но если ему на голову упадет многотонная плита, шансов на выживание практически не останется. Но таких экстремальных ситуаций, как Вы понимаете, в нашей жизни возникает немного, и в большинстве случаев наш организм активно участвует в возникновении патологического процесса.

Что же это за особенность, свойство организма, изменять, модифицировать действие вредоносного агента, отвечать таким необычным способом на действие патогенного фактора? В патофизиологии это кардинальное свойство живых систем называется *реактивностью*.

*Реактивность* - способность организма как целого, а также его органов и клеток, отвечать адекватными изменениям жизнедеятельности на воздействия окружающей среды. Сам термин состоит из корня - «актив», «активность» - действие, приведение, запуск и приставки «ре»-означающей обратный эффект. Таким образом, дословно реактивность можно перевести как *способность к обратному действию, отдаче*. Иными словами, реактивность всегда предполагает способность к использованию энергии раздражителя для формирования ответной реакции, т.е. подчеркивает пассивный, реактивный характер возникающего ответа. Является ли реактивность неотъемлемым свойством живой материи? Конечно нет, т.к. им обладают практически все объекты и неживой природы - реактивность обеспечивает любые взаимодействия

предметов (механические, электрические, тепловые и др.). Типичным примером может служить запуск реактивных летательных аппаратов. В то же время из курса нормальной физиологии Вы знаете, что существует кардинальное свойство, специфичное именно для живых систем - это свойство *раздражимости*. Напомним, что раздражимость - это способность биологических систем под действием раздражителя изменять свой уровень обмена веществ, энергии и информации. Однако это свойство характерно лишь для нормальных, неповрежденных структур. Большинство же патогенных факторов повреждают клетку, и она теряет способность к раздражению. Тем не менее, и в поврежденной ткани идут многочисленные процессы (прежде всего репаративные), являющиеся следствием именно *реактивности*. Таким образом, реактивность является тем свойством, которое способно отразить качественно-количественные особенности ответа организма не только на обычные, но и на патологические раздражители.

Само понятие «реактивность» возникло в начале XX в., когда патологи стали выделять различные формы реагирования организма. Тогда были описаны явления своеобразной реактивности, которые были названы К. Пирке аллергией (измененная способность реагировать). Понятие «реактивность» прочно вошло в практическую медицину и способствует оценке состояния больного. *Гиперергическими* называют болезни с быстрым и интенсивным течением, выраженными изменениями в деятельности органов и систем. Под *гипоергическими* понимают заболевания с вялым течением, стертыми симптомами, низким уровнем антителообразования и фагоцитоза.

Рассмотрим *основные виды реактивности*.

Существует ряд критериев для деления реактивности на отдельные виды.

По филогенетическому уровню:

1) *Биологическая* или *видовая реактивность* - наиболее общая форма реактивности, которая определяется генетическим багажом данного индивида и определяет потенциальную способность организма к какому-либо типу реагирования. Ее еще называют первичной или базальной реактивностью. Например, человек практически невосприимчив к ряду инфекционных заболеваний животных - в частности, к чуме крупного рогатого скота. Яркими примерами видовой реактивности являются:

а) хемотаксис простейших и инстинкты беспозвоночных животных (пчелы строят соты);

б) сезонные миграции рыб и птиц;

в) сезонные изменения жизнедеятельности животных (анабиоз, зимняя и летняя спячка животных). Долгое время считалось, что зимняя спячка животных - это всего лишь способ экономии энергии в условиях дефицита питательных веществ. Сейчас установлено, что это и способ противодействия неблагоприятным и явно патогенным факторам. Так, животные, находящиеся в спячке практически не реагируют на действие самых вирулентных микроорганизмов и самых токсичных ядов. У спящих животных не удается воспроизвести анафилактический шок и анафилактические реакции.

2) На основе видовой реактивности формируется *групповая и индивидуальная реактивность*. Групповая ре-

активность предполагает различные формы реагирования на одни и те же раздражители среди разных групп особей одного вида. Например, серповидно-клеточная анемия встречается чаще у негроидной расы; лица имеющие VI группу крови при наличии резус-фактора, имеют гораздо меньше шансов гемотрансфузионных осложнений, нежели представители другой групповой принадлежности крови. Механизмы групповой реактивности в основном наследственные.

3) *Индивидуальная* - эта форма реактивности характерна для каждого отдельного индивида.

Последняя бывает:

а) по механизму формирования:

- преимущественно наследственно обусловленная;
- преимущественно приобретенная.

Для наследственных механизмов реализации конституции важен тот генетический багаж, который получает данный индивид в процессе онтогенеза. Приобретенные факторы реактивности - определяются условиями внешней среды - образа жизни, характера питания, экологических условий, климатического пояса и т.д.

б) по антропометрическим признакам выделяют:

- половую;
- возрастную;
- конституциональную реактивность.

Индивидуальная реактивность имеет выраженный половой диморфизм. Так, женский организм более устойчив к гипоксии, кровопотере, голоданию. Это связано, прежде всего, с тормозным влиянием эстрогенов на ана-

болические процессы в организме, что обуславливает выраженный адаптационно-тренирующий эффект.

Известна роль возраста в реактивности. Выделяют 3 стадии изменений возрастной реактивности:

а) пониженная реактивность в раннем детском возрасте (дети 1 - 2 года жизни);

б) увеличение реактивности в период полового созревания (14-20 лет);

в) понижение реактивности в старческом возрасте (старше 70 лет). Возрастные изменения реактивности обусловлены уровнем развития нервной и эндокринной систем, иммунитета, неспецифических защитных механизмов.

Конституциональные особенности реактивности предполагают выделение как наследуемых (генетическая конституциональная реактивность), так и приобретенных морфологических, функциональных и других особенностей (фенотипическая конституциональная реактивность). Как известно, существует множество теорий, связывающих конституцию человека с развитием тех или иных заболеваний (см. лекцию № 1).

Весьма распространенной патологией, связанной с конституциональной реактивностью являются *диатезы*. Термином «диатез» обозначают предрасположение организма к неадекватным реакциям на действие раздражителей.

Чаще всего имеют дело с т.н. *экссудативно-катаральным диатезом*, характеризующимся возникновением воспалительных процессов с образованием экссудата, со склонностью к затяжному течению и аллергическим проявлением. Как правило имеет место избыточная продук-

ция реагинов или IgE, в связи с чем легко возникают аллергические реакции немедленного типа (1 тип по классификации Джелла-Кумбса).

Реже встречается *лимфатико-гипопластический диатез*, характеризующийся недостаточностью и, как следствие, компенсаторной гиперплазией лимфоидной ткани. У больных увеличены селезенка, лимфоузлы, в крови - лимфоцитоз, но при этом возникают частые инфекционные заболевания, инволюция внутренних органов (капельное сердце), больные очень чувствительны к действию факторов внешней среды и часто умирают (*status thymicolymphaticus*). Причина недостаточность лимфоидной ткани -- задержка инволюции вилочковой железы, что в свою очередь обусловлено нарушением регуляторных влияний со стороны надпочечников.

*Нервно-артритический диатез* характеризуется склонностью к заболеваниям нервной системы и суставов: деформирующим артритам, психозам, ревматизму и др.

Наконец, *астенический диатез* характеризуется общей адинамией, лабильностью сосудистых реакций. Часто наблюдается спланхноптоз.

*Индивидуальная реактивность* делится на *специфическую* и *неспецифическую реактивность*. В свою очередь, каждая из этих видов реактивности подразделяется на *физиологическую* и *патологическую реактивность*.

Физиологическая реактивность охватывает реакции здорового организма в относительно благоприятных условиях существования.

К *специфической физиологической реактивности* относятся иммунологическая реактивность (т.е. система иммунитета) и т.н. резистентность или специфическая сопротивляемость действию конкретных факторов среды, о которой мы поговорим позже.

К *неспецифической физиологической реактивности* относятся знакомые Вам из курса нормальной физиологии стресс-реакции, парабиоз, доминанта, запредельное торможение и др.

К *специфической патологической реактивности* можно отнести:

1) аллергию - состояние качественно измененной по сравнению с обычной реакцией организма по отношению к факторам внешней среды (пища, температура, лекарства) и

2) патологию иммунитета в виде:

- иммунодефицитных состояний (состояния, связанные с недостатком элементов иммунной системы, чаще всего лимфоцитов)

- иммунодепрессивных состояний (состояний, связанных с торможением, депрессией иммунной системы).

К *неспецифической патологической реактивности* можно отнести патологическую доминанту, киндлинг (формирование эпилептогенного очага), патологическую лабильность, дистресс, некробиоз и др.

По формам проявления различают следующие виды реактивности:

- 1) повышенную (гиперэргия);
- 2) пониженную (гипоэргию);
- 3) извращенную (дизэргия).

Повышенная реактивность не всегда адекватна для организма (например, анафилактический шок, несмотря на его потенциально защитный характер, часто сам является весьма ощутимой угрозой для жизни). Часто пониженная реактивность бывает полезна для выживания (например, во время сезонной спячки, животные не уязвимы для инфекции, холода). Под наркозом, человек не подвержен аллергическим и анафилактическим воздействиям.

Реактивность может проявляться в *следующих формах*:

1. Неизменная или первичная форма;
2. Измененная под влиянием внешних или внутренних воздействий или вторичная форма.

Кроме того, *различают*:

1. Общую реактивность;
2. Местную реактивность.

Следует отметить еще одну классификацию реактивности - на этот раз по уровню организации биологических систем. Выделяют:

- a) субклеточную,
- b) клеточную,
- c) органную,
- d) системную,
- e) организменную,
- f) популяционную реактивность.

Так, реактивность на *субклеточном* (молекулярном) уровне определяет реакцию молекулы гемоглобина на ги-



поксию. Реактивность на *клеточном* уровне наблюдается при осуществлении лейкоцитами фагоцитоза. *Реактивность органа*, проявляется, например, в развитии компенсаторной гипертрофии сердца. *Реактивность анатомо-физиологической системы* можно проследить при развитии эпилептиформного судорожного припадка, когда из локального очага, возбуждение начинает иррадиировать, захватывая все этажи ЦНС. Развитие иммунных реакций, воспаления, опухолевого роста связано с *реактивностью всего организма*. Наконец, примером *популяционной реактивности* могут служить демографические изменения рождаемости (в виде увеличения числа родившихся мальчиков) после войн или других общественных катаклизмов.

*Эволюционные аспекты реактивности*: реактивностью обладают все живые существа, но в разной степени. Чем выше в эволюционной лестнице находится организм - тем сложнее, совершеннее его реакции. У простейших и многих беспозвоночных иммунологическая реактивность отсутствует, а есть таксис (хемо, фото, термотаксис). Насекомые уже образуют прототипы антител, но у них нет аллергической реактивности. Более совершенны и разнообразны механизмы реактивности у позвоночных.

При *повышении* температуры тела холонокровных их реактивность возрастает (иммунологическая реактивность, чувствительность к токсинам). У рыб впервые появляются комплимент и антитела, но последние не столь специфичны как у теплокровных. Аллергия у рыб отсутствует, слабо проявляясь у земноводных и несколько лучше - у пресмыкающихся. Клод Бернар впервые выделил 3

формы жизни: латентная, осциллирующая, свободная жизнь. Так вот, высокая реактивность у представителей свободной жизни (это гомойотермные животные) - плата за эту свободу. В этой связи теплокровные животные - это пик развития всех видов реактивности. Они весьма реактивны к действию практически всех факторов внешней среды: механических, физических, химических, биологических. У всех теплокровных выявляется иммунологическая реактивность. Только теплокровным присуща аутоаллергия. Интенсивно выражены все элементы воспалительной реакции. Хорошо проявляются механизмы неспецифической защиты (барьеры, фагоцитоз, бактерицидные секреты и др.). Таким образом, в процессе эволюции совершенствуются механизмы, с помощью которых организм активно приспосабливается к постоянно меняющимся условиям среды, т.е. реактивность.

*Развитие реактивности в онтогенезе*. Все млекопитающие по степени зрелости к моменту рождения подразделяются на зрелорождающихся (лосята, слонята, морские свинки) и незрелорождающихся (крысята, котята, крольчата). Последние рождаются слепыми и не покрыты шерстью. В первые дни они практически не способны к поддержанию постоянства температуры, что обусловлено несовершенством механизмов терморегуляции. До созревания эти детеныши обладают весьма низкой реактивностью, что имеет и некоторое адаптивное значение, т.к. позволяет переносить глубокую гипотермию, гипоксию и другие неблагоприятные воздействия среды.

Человек при рождении занимает промежуточное положение между зрело- и незрелорождающимися. Несмотря на то, что новорожденные дети появляются на свет зрячими, терморегуляция весьма несовершенная - новорожденные весьма подвержены как переохлаждениям, так и перегреваниям. У новорожденного ребенка недостаточно развиты барьеры. Эпидермис состоит из 2 - 3-х рядов клеток вместо 7. Кожа имеет рН порядка 7,0, что благоприятствует проникновению инфекции. Весьма несовершенна иммунологическая реактивность. У человека внутриутробно формируется пассивный иммунитет, при этом аллергическая реактивность отсутствует. Первым иммуноглобулином, который синтезируется организмом новорожденного, является IgM. Его содержание повышается в течение первой недели и к году достигает уровня взрослых. IgA синтезируется с второй-третьей недели. Повышение синтеза IgG также определяется лишь с второй-третьей недели. Антигелообразование увеличивается с развитием лимфоидной ткани, которое происходит в течение первого года жизни и заканчивается лишь к периоду половой зрелости.

*Механизмы реактивности:* эволюционно в первую очередь формировались механизмы *неспецифической реактивности*. Рассмотрим их.

Ведущими механизмами *физиологической неспецифической реактивности* являются: раздражимость, возбудимость, чувствительность (сенситивность), парабиоз, доминанта.

1. *Раздражимость* - способность биологической системы под действием раздражителя *активно* изменять уровень обмена веществ, энергии и информации. Живая система только тогда стала живой, как только она получила возможность использовать информационные сигналы внешней среды для саморегуляции. Действительно, все материальные объекты реагируют на вещественные, энергетические и информационные потоки. Это есть пример пассивной реактивности. Но только живая система способна реагировать активно, избирательно - увязывая информационные свойства раздражителя с логикой протекания внутренних процессов для обеспечения и самосохранения и саморазвития. Такое свойство как раздражимость обеспечивало определенные требования к структуре живой материи, прежде всего в плане формирования механизма избирательного ответа на самые разные раздражения внешней среды. Данный механизм, сформированный эволюцией Земли Вы знаете - это знакомое по курсу нормальной физиологии биоэлектричество.

Как только капля материи вооружилась биоэлектричеством - она стала живой. Интересно в этой связи, что первые живые существа - протобионты не имели ни ядра, ни органоидов, ни мембраны - просто комочки протоплазмы, плавающие в первородном океане, тем не менее, имели на своей границе определенный потенциал, который позволял этой системе раздражаться, следовательно, осуществлять какие-то функции. Кстати, несколько лет назад был найден ближайший родственник протобионта - т.н. прион, возбудитель пресловутого коровьего бешенст-

ва, который также представляет собой белковое тело без каких бы то ни было органоидов. Я не буду сейчас подробно описывать механизмы формирования мембранного потенциала покоя - Вы все это уже изучали, скажу лишь, что все прочие свойства, обеспечивающие активную неспецифическую реактивность, имеют в основе единый механизм - биоэлектричество.

2. *Возбудимость* ~ свойство, производное от раздражимости - предполагает способность системы под действием раздражителя формировать специфическую ответную реакцию - потенциал действия. Этот электрический феномен, как вы помните, есть главный информационный сигнал нашего организма. Он обеспечивает передачу возбуждения по нервам, запускает секрецию желез и заставляет сокращаться мышцы.

3. *Чувствительность* - сенситивность - способность системы трансформировать энергию раздражения в собственный информационный процесс. Как Вы помните, реализуется сенситивность с помощью сенсорных систем организма и в основе имеет также электрогенез. Биоэлектричество лежит в основе и таких проявлений реактивности как парабриоз и доминанта.

*Какой вывод* следует из приведенных данных о роли биоэлектричества как главного процесса любой реактивности? - Ведущую роль в обеспечении реактивности будут играть те системы, которые в наибольшей степени связаны с биоэлектрическими явлениями - это нервная и эндокринная системы.

Роль *нервной системы* в обеспечении реактивности была доказана неоднократно. Это опыты И.П. Павлова по формированию экспериментальных неврозов, это опыты Л.А. Орбели по моделированию трофических язв при перерезке нервов и многие другие. Мы уже говорили, что под наркозом у человека практически отсутствует и аллергическая и иммунологическая реактивность.

Важнейшую роль в обеспечении реактивности играет *эндокринная система*. Очень показательное участие кортикостероидов в осуществлении воспаления: глюкокортикоиды выступают в качестве противовоспалительных, а минералокортикоиды - провоспалительных агентов. При таком эндокринном заболевании как сахарный диабет, значительно снижается реактивность: плохое заживление ран, постоянные гнойничковые заболевания кожи, частое присоединение туберкулеза.

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

В заключение лекции рассмотрим очень важное понятие: *резистентность*.

Резистентность - это способность организма сопротивляться, противостоять действию патогенных факторов. Часто (Н.Н. Зайко, 1995), резистентность определяют как устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов. Хочу отметить существенную неточность такого определения. Под устойчивостью в физике понимают способность системы к сохранению своего стационарного со-

стояния при действии возмущающего фактора. При действии любого фактора среды, организм испытывает адаптивные и компенсаторные перестройки, которые выводят его из узкого гомеостатического диапазона регуляции функций. Как правило, это сопровождается потерей биологической системы свойства стационарности, т.е. устойчивости на определенный период времени. Вместе с тем, организм продолжает сопротивляться действию патогенного фактора среды. Например, при лихорадке, устойчивость системы терморегуляции нарушается, однако, сопротивляемость действию инфекционного агента со стороны организма возрастает. Поэтому следует говорить не об устойчивости, а именно сопротивляемости действию патогенного фактора среды. Вместе с реактивностью они отражают основные свойства живого организма. Резистентность отражает ту часть реактивности, которая имеет приспособительное значение, т.е. является специфической формой физиологической реактивности. Как соотносятся реактивность и резистентность?

В самом общем виде можно сказать, что, чем выше реактивность, тем более резистентен организм. Однако, как мы уже говорили, встречаются ситуации, когда низкая реактивность обеспечивает высокую резистентность. Пример - гипотермия у теплокровных животных, при которой снижается реактивность, но, тем не менее, обеспечивается повышенная переносимость гипоксии (на этом основаны гипотермические операции на мозге, открытом сердце, существенное удлинение времени клинической смерти при переохлаждении и т.д.).

### *Виды резистентности*

Различают резистентность *пассивную* и *активную*. *Пассивная резистентность* - связана с анатомо-физиологическими особенностями организма - защитными функциями внешних покровов и нормальной микрофлоры организма, костной защитой внутренних органов и др. Так, механическая задержка посторонних микроструктур на уровне эпителиального покрова слизистых обусловлена «смывающим» действием нормальных секретов, обволакиванием слизью (например, носовой), слущиванием эпителия, образованием мочи с «вымыванием» вредоносных агентов, выбросом их при кашле, рвоте и т.д. Бактерицидность кожи обусловлена антагонистической деятельностью т.н. нормальной микрофлоры (белые стафилококки, микрококки, дифтероиды, кишечные стрептококки, кислотоустойчивые бактерии и др.). На бактерицидную активность нормальной микрофлоры влияют питательные для них вещества (себум, пот, кислая реакция (нормальная кожа имеет кислую реакцию с рН 3 - 5), температура и влажность (чем они выше, тем богаче микрофлора). Наряду с бактерицидностью кожи и слизистых, обусловленной антагонистическим действием нормальной микрофлоры, важными механизмами пассивной резистентности следует считать кислотность желудочного сока (рН ниже 3), вагины взрослой женщины (рН 4 - 4,5), что также препятствует росту и размножению большинства патогенных микроорганизмов.

*Активная резистентность* - обусловлена наличием защитно-приспособительных механизмов. Так, сопротив-



ляемость организма к гипоксии обусловлена адекватными адаптивными механизмами: увеличением вентиляции легких, ускорением кровотока, увеличением содержания эритроцитов и гемоглобина в легких. Устойчивость к инфекции связана со специфическими и неспецифическими механизмами.

К *неспецифическим* можно отнести фагоцитоз, гуморальные факторы неспецифической резистентности (естественные антитела - находятся в организме до поступления антигена, лизоцим, комплемент, система пропердина, бетта-лизины, лейкоцины, интерфероны и др.).

*Специфические* механизмы иммунитета - иммуноглобулины, образовавшиеся после антигенной агрессии.

Выделяют *врожденную* (первичную) и *приобретенную* (вторичную) резистентность. Приобретенная может быть активной (климатическая) и пассивной (вакцинация).

Различают *специфическую* и *неспецифическую* резистентность.

Специфическая резистентность обеспечивает избирательную сопротивляемость конкретному фактору среды (иммунологическая резистентность).

Неспецифическая резистентность - своими механизмами обеспечивает защиту от целого ряда патогенных факторов (фагоцитоз).

Реактивность играет большую роль в формировании резистентности организма и влияет на течение заболеваний. Целенаправленное изменение индивидуальной реактивности и резистентности может служить важнейшим средством профилактики и терапии болезней.

*Индивидуальная резистентность* обусловлена врожденными и приобретенными факторами. Она зависит от тех условий внешней среды, в которых организм развивается, - характера питания, климатического пояса, содержания кислорода в атмосфере и т.д. Чем более благоприятны эти условия, тем выше резистентность и наоборот. Целенаправленное изменение резистентности - комплексы мероприятий, повышающих сопротивляемость (закаливание, оптимальное чередование труда и отдыха, адекватное питание и др.).

Наиболее часто используемый механизм - неспецифический перенос адаптационного эффекта или перекрестная резистентность. Она предполагает развитие механизмов неспецифической резистентности не только по отношению к конкретному фактору среды, но и другим, потенциально неблагоприятным раздражителям. Однако, как это часто бывает, использование этих механизмов для решения проблем оздоровления населения может быть односторонним, лишенным научного обоснования (что подается как нетрадиционные виды оздоровления). Например, широко рекомендуемые варианты «лечебного питания»: вегетарианство; сыроедение; фекатерапия; уринолечение, периодические голодания; раздельное питание, асимметричные диеты, исключаящие те или иные продукты: мясо, сахар, соль и т.п. подаются без учета эволюционно выработанных механизмов питания человека, закономерности действия ферментов пищеварительного тракта и особенностей физиологии пищеварения.

Таким образом, для адекватного формирования неспецифической резистентности необходимо представлять механизмы протекания адаптационных процессов, в соответствии с которыми индивидуально подбирать тренирующую нагрузку (физическую, эмоциональную, дыхательную и др.), наиболее оптимально соответствующую уровню формируемой реактивности.

### *Лекция №3*

## **Организм и внешняя среда. Роль факторов внешней среды в развитии патологии.**

### **Патофизиология клетки. Механизмы повреждения и репарации клетки и ее структур**

Взаимодействие человека с внешней средой является многоплановым процессом, который нельзя рассматривать однозначно. Мы считаем необходимым показать, если уж не всю полноту взаимодействия организма с внешней средой, то хотя бы некоторые аспекты и стороны.

На организм человека постоянно воздействуют факторы окружающей среды, которые являются либо:

- чисто природными, естественными факторами, действующими в рамках и параметрах естественного окружения. В этом случае мы должны осознавать, что к ним в процессе эволюции сформированы достаточно мощные механизмы адаптации с довольно определенным ресурсом прочности;

- факторами, которые по сути дела являются аналогами естественных воздействий, но ввиду того, что они сформированы в результате какой-то деятельности человека (производственной), то они заходят за параметры естественных источников и, конечно, не могут быть нейтрализованы на уровне естественной устойчивости и приспособительных механизмов. Их воздействие вызывает дестабилизацию гомеостаза, восстановление которого уже не в компетенции физиологических компенсаторных реак-

ций. Ответ организма гораздо мощнее, что воспринимается как клинически значимые симптомы;

- факторами, которые в естественных условиях не встречаются и порождены только деятельностью человека. К ним нет адекватных, специфических приспособительных механизмов, и если осуществляется адаптация, то только с использованием любых возможных механизмов. Кстати, последствия действия таких факторов могут оказаться непредсказуемыми.

*Традиционно их делят на несколько групп.*

- a) барометрическое давление (пониженное или повышенное);
- b) гипоксия;
- c) гипо- или гипертермия;
- d) ионизирующее излучение;
- e) гравитационное воздействие;
- f) механическое воздействие и др.

*Барометрическое давление* - природный фактор, в естественных условиях колебания его невысоки. Изменения, превосходящие параметры естественных колебаний, заставляют организм либо запускать комплекс защитно-приспособительных реакций, либо сами способны вызвать «полом». И тот, и другой механизм определяют формирование клинической картины. Соотношение симптомов защитно-компенсаторных реакций и признаков «полома» может быть очень наглядно продемонстрировано на примерах горной и высотной болезней.

При горной болезни постепенно нарастающий дефицит кислорода - гипоксическая гипоксия, приводит к преобладанию в начальном периоде заболевания симптомов приспособительного характера: одышка, сердцебиение, и только потом проявляются признаки кислородного голодания головного мозга: головокружение, слабость, потемнение в глазах, дезориентация в пространстве, потеря сознания (естественный темп изменения параметров - имеет место адаптация).

При высотной болезни (это порождение человеческой деятельности - естественной адаптации не будет), которая развивается при стремительном подъеме вверх без кислородного аппарата, либо в разгерметизированной кабине, на передний план выступают признаки нарушения функции головного мозга: эйфория, возбуждение, потемнение в глазах, потеря сознания - все это развивается достаточно стремительно.

Какой логический вывод из этого можно сделать: необходимо учитывать темп нарастания интенсивности действия фактора, т.к. это во многом предопределяет характер развивающейся клинической картины, зачастую при одном и том же патогенетическом механизме.

Пока что был упомянут только один из вариантов изменения барометрического давления - в сторону его понижения, но возможно и другое изменение: *повышение барометрического давления.*

Темп изменения давления при компрессии так же, как и при декомпрессии, играет важную роль, и его обязательно надо учитывать как с целью профилактики повре-

ждений, так и при лечении таких больных. Но этот вариант воздействия требует еще одного подхода: выделения периодов во влиянии повышенного давления, периодов работы в зоне повышенного давления.

Период компрессии чреват возникновением *баротравм* (разрыв барабанной перепонки, жесточайшие боли в придаточных пазухах носа и т.д.).

В период полной сатурации, в течение которого человек работает в зоне повышенного давления, его организм избыточно насыщается газами воздуха, т.к. растворимость их в жидкой фазе возрастает с повышением давления. Такое повышение концентрации может привести к проявлению токсического действия отдельных компонентов воздуха: прежде всего азота -глубинное наркотическое отравление азотом; кислорода -проявится токсическое гипероксическое действие кислорода; может возникнуть и отравление из-за избытка углекислого газа.

Очень серьезную опасность представляет собой период декомпрессии. Главное условие, которое должно быть соблюдено при подъеме водолаза или при шлюзовании, на выходе из кессона: сбалансированность темпа потери растворимости газов при понижении давления со скоростью выведения освобождающегося газа через дыхательные пути. В противном случае, образующиеся газовые пузырьки (эту ситуацию можно связать и с приятной ассоциацией) вызовут эмболию.

*Температурные воздействия* на организм человека. Два варианта отклонений, как в сторону повышения, так и в сторону понижения. Но на примере этого воздействия

удобно продемонстрировать еще один подход: воздействие может быть местным и общим. Формирующаяся клиническая картина будет существенно отличаться ввиду различий патогенетических механизмов развития патологических процессов. Общее воздействие: перегревание, гипертермия, тепловой удар; переохлаждение, замерзание, гипотермия.

*Местное:* ожог (ожоговая болезнь) и отморожение.

Организм человека эволюцией запрограммирован на постоянную температуру тела, вполне естественно, что любое воздействие внешней среды, направленное на дестабилизацию этого показателя гомеостаза, вызовет защитно-приспособительные реакции, предусмотренные биологической программой, предупреждающие как перегревание, так и переохлаждение организма.

Вас обычно ставит в тупик вопрос: назовите стадии развития гипотермии или гипертермии. Все это очень просто. На первом этапе, до какого-то определенного момента, ресурс противодействующих механизмов (т.е. приспособительных механизмов) в состоянии противостоять фактору. Следовательно, имеет место комплекс проявлений защитно-приспособительных реакций, позволяющих сохранить показатель гомеостаза. Поэтому первая стадия - стадия компенсации или компенсаторных реакций. Затем уже наступает стадия декомпенсации.

Ведущим показателем, определяющим стадии развития процесса, будет уровень температуры тела: пока он поддерживается в естественных параметрах - стадия ком-



пенсации, начал отклоняться за пределы нормы - стадия декомпенсации.

Для того чтобы конкретно рассуждать о проявлениях гипо- или гипертермии, о симптомах, наблюдаемых в каждую стадию, нужно осознать, что поддержание постоянной температуры тела обеспечивается:

- процессами теплопродукции- это в основном химические механизмы экзотермических реакций и все то, что их может либо ускорить, либо затормозить;

- процессами теплоотдачи - сочетание физиологических механизмов с физическими явлениями, позволяющими регулировать отдачу тепла в окружающую среду.

Если постоянно держать в поле зрения своего внимания эти главные позиции, то можно сдать любой жизненный экзамен, как по диагностике, так и по лечению этих состояний. Для проверки собственного понимания сущности происходящих процессов попробуйте ответить на вопрос: можно ли вызвать у человека состояние гипотермии при неизменной температуре окружающей среды в пределах 10-20 градусов, и можно ли вызвать у человека состояние гипертермии при том же температурном режиме.

1 ситуация: раздеть, обездвижить, поливать водой этой же температуры и обдуть воздушным потоком;

2 ситуация: одеть максимально тепло и заставить интенсивно работать физически.

*Местные проявления:*

В своих деталях клиническая картина, в особенности на первых стадиях развития, будет, естественно, отли-

ваться, и не только ожоги от отморожений, но и, например, ожоги, полученные от различных источников высокой температуры. Но чем дальше, тем больше будет унифицироваться картина развивающихся событий. Ведь,

сущности, и в том, и в другом случаях будет иметь место некротизация тканей, гибель ее и проявления ведущей защитно-приспособительной реакции на такой вариант повреждений: воспаление. Механизмы воспаления будут решать всю совокупность проблем, вставших перед организмом. Задача врача не только не мешать проявлению защитных сил и ресурсов организма, но и помогать ему в решении стратегических задач:

- локализация зоны повреждения, ограждение ее от неповрежденных клеток и тканей;

- предупреждение возможности развития вторичных повреждений в зоне некроза уже от других факторов воздействия, например микробного инфицирования;

- регуляция уровня проявлений отдельных компонентов защитных механизмов как в сторону стимуляции, так и в сторону подавления.

- стимуляция механизмов саногенеза.

*Влияние ионизирующих излучений на организм*

Различные виды ионизирующих излучений, обладающих различной проникающей способностью, оказывая влияние на макромолекулы клетки, способствуя переходу в более активные состояния низкомолекулярных соединений, в конечном итоге приводят к развитию тех или иных нарушений. На примере этого вида воздействия внешней

среды на организм разберем еще одну проблему взаимодействия организма и факторов внешней среды: доза, либо сила воздействия. Если, например, взять механическое или термическое влияние, то здесь зависимость развития повреждений от силы воздействия очень наглядна: пока механическая устойчивость, прочность кожных покровов в состоянии противостоять механическому влиянию - целостность тканей не нарушается; пока теплообменные реакции в данной конкретной зоне организма в состоянии противостоять термическому воздействию - не наступает денатурации клеточных структур.

Сложнее обстоит вопрос при воздействии на организм ионизирующего излучения. Здесь можно выделить несколько вариантов:

1) на организм подействовала высокая доза ионизирующего излучения, достаточная для того, чтобы вызвать острую лучевую болезнь;

2) доза излучения была невысока, но ввиду длительности воздействия сформировалась клиническая картина хронической лучевой болезни;

3) доза облучения совершенно незначительна. В ближайшем обозримом будущем она ничего не вызвала, и у большинства подвергнутых такой дозе так ничего и не вызовет. Хотя мы совершенно определенно знаем, что у лиц подвергшихся ионизирующему облучению при взрыве атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки, у рентгенологов и радиологов, у лиц других профессий, связанных с контактом с радиоактивными веществами, вероятность

заполучить лейкоз или другую опухоль существенно выше. Т.е. речь идет о мутагенной дозе, вызывающей соматическую мутацию, которая приведет к опухоли. Но, судя по публикациям в средствах массовой информации, поднимающей проблему лиц, привлекаемых к ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, доза, являющаяся промежуточной между второй и третьей (в тот период, пока она не вызвала рак), тоже не может считаться безобидной для человека.

Вероятно, задачей медицины следует считать: найти критерии оценки состояния здоровья лиц, подвергнутых небольшим ионизирующим воздействиям, найти симптомы, которые позволят четко подтвердить, что отсутствие здоровья у этого человека является следствием облучения, а не просто финалом раньше или позже возникшего соматического заболевания другого генеза.

Исходя из общебиологических закономерностей воздействия ионизирующего излучения на организм, можно утверждать, что практически любая доза, превышающая естественный фон, может вызвать те или иные молекулярные перестройки в организме. Вот только остается открытым вопрос о перспективах. Во что это в конечном итоге реализуется.

В процессе своей производственной деятельности человек изменяет интенсивность воздействия факторов внешней среды, при этом сам зачастую оказывается в зоне их влияния. Но чаще всего это изменение идет в количественном параметре: то есть возрастает или уменьшается

его действие, не достигая каких-то существенных качественных изменений. Но возможны и ситуации, когда такой переход осуществляется.

### ***Действие гравитационного поля Земли***

Организм человека развивался и эволюционизировал в поле тяготения земного шара и на него постоянно действует сила земного притяжения. Соответственно ведут себя в этом поле тяготения жидкие и твердые компоненты человеческого тела. Но вот человек вырвался в космическое пространство, стал длительное время жить и работать на орбите, где поле тяготения не действует и властвует невесомость. Организм оказался в совершенно неожиданных условиях, к которым не сформированы адаптационные механизмы. Это ведь не просто отсутствует верх и низ, к которому притягивает, это несколько больше - исчезновение закрепленных внутренних взаимоотношений и воздействий органов друг на друга будет работать отолитовый аппарат, являющийся сигнализатором положения тела в пространстве - вестибулярные расстройства;

- что сделает жидкая кровь, если ее больше не тянет вниз в ноги - она перераспределяется в верхнюю половину тела, организм на это уменьшает общее количество воды, создавая гиповолемию - уменьшение объема циркулирующей крови;

- что произойдет с мышцами и костями, на которые резко уменьшилась функциональная нагрузка - начинается прогрессивная гипотрофия, рассасываются кости, идет их деминерализация.

### ***Повреждение клетки***

Повреждение - типовой патологический процесс, проявляющийся нарушением структурной и функциональной организации живой системы, вызванным различными причинами (А.П. Авцын, В.А. Шахламов, 1979).

Физиологическое повреждение - обусловлено процессами естественного распада и регенерации клеток (при старении, длительном бездействии).

### ***Виды причин повреждения клетки по их природе***

***Физические факторы.*** К наиболее частым причинам повреждения клетки физической природы относятся следующие:

-механические воздействия: удары, растяжения (например, при перерастяжении мышечной ткани или органов); сдавление (в частности, опухолью, гематомой, рубцом, экссудатом), гравитационные перегрузки и др.;

-колебания температуры. Повышение температуры среды, в которой находится клетка, до 45°C и более может привести к денатурации белка, нуклеиновых кислот, декомпозиции липопротеидных комплексов, повышению проницаемости клеточных мембран и другим изменениям;

-изменения осмотического давления в клетке, например, вследствие накопления в ней продуктов неполного окисления органических субстратов или избытка ионов. Последнее, как правило, сопровождается током жидкости в клетку по градиенту осмотического давления, набуханием ее и растяжением (вплоть до разрыва) плазмолеммы и мембран органелл;

-воздействие ионизирующей радиации, обуславливающей образование свободных радикалов и активацию перекисных липопероксидных процессов, продукты которых повреждают мембраны и денатурируют ферменты клеток. Патогенное действие на клетку могут также оказывать электромагнитные и другие физические факторы.

*Химические факторы.* К числу факторов повреждения клетки химической природы относятся разнообразные вещества: органические и неорганические кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, продукты нарушенного метаболизма. Так, цианиды подавляют активность цитохромоксидазы. Неправильное применение лекарственных средств также может привести к повреждению клеток. Например, передозировка строфантина обуславливает значительное подавление активности К-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 агента. Например, избыточное содержание кислорода в тканях активизирует процесс свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ), продукты которого повреждают ферменты и мембраны клеток.

*Биологические факторы.* К этой группе причин повреждения клетки относится большое число факторов. Наиболее значимые среди них - вирусы, риккетсии, микроорганизмы, паразиты, грибки. Продукты их жизнедеятельности или деградации вызывают расстройства функ-

ций клетки, нарушают течение в ней метаболических реакций, проницаемость или даже целостность мембран, подавляют активность клеточных ферментов.

Повреждение клетки нередко обуславливается факторами иммунных и аллергических процессов. Они могут быть вызваны, в частности, сходством антигенов, например микроорганизмов и клеток организма. Так, некоторые разновидности гемолитического стрептококка и белки базальной мембраны клубочков почек имеют близкий антигенный состав. Попадая в организм, они вызывают образование антител, повреждающих как стрептококки, так и нефроны. 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.

Повреждения могут быть:

- 1) обратимыми и необратимыми;
- 2) острыми и хроническими.

Острое повреждение проявляется преддепрессивной гиперактивностью (усиление функции органелл, прежде всего митохондрий, и повышенная выработка АТФ), парциальным некрозом (уничтожение поврежденной части клетки фагоцитами) и тотальным повреждением («агония» и смерть клетки).

«Агония» клетки - фаза повреждения, когда еще сохраняется минимальный градиент концентрации электро-

литов между клеткой и внеклеточной средой. При его исчезновении наступает смерть клетки.

По способности к делению различают:

Клетки I категории - к моменту рождения высоко-специализированные, не способны к размножению (например, нейроны коры головного мозга).

Клетки II категории - высокоспециализированные, не способны к делению, но в организме имеется механизм для их непрерывного воспроизведения (например, клетки кишечного эпителия).

Клетки III категории - отличаются большой продолжительностью жизни, сохраняя способность к делению (например, гепатоциты).

Классификация патологии митоза по И.А. Алову (1972):

1 тип - повреждение хромосом: задержка клеток в профазе; нарушение спирализации и деспирализации хромосом; фрагментация хромосом; образование мостов между хромосомами в анафазе; раннее разъединение сестринских хроматид; повреждение кинетохора.

2 тип - повреждение митотического аппарата: задержка развития митоза в метафазе; рассредоточение хромосом в метафазе; групповая метафаза; многополюсные митозы; асимметричные митозы; моноцентрические митозы; К-митозы.

3 тип - нарушение цитотомии: преждевременная цитотомия; задержка цитотомии; отсутствие цитотомии.

### *Общие механизмы повреждения клетки*

На уровне клетки повреждающие факторы «включают» несколько патогенетических звеньев. К числу основных относят следующие механизмы повреждения клетки:

I. Нарушение энергетического обеспечения процессов, протекающих в клетке:

1. Снижение интенсивности и эффективности процессов ресинтеза АТФ.

2. Нарушение транспорта энергии АТФ.

3. Нарушение использования энергии АТФ.

II. Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клетки:

1. Чрезмерная интенсификация свободнорадикальных реакций и перекисного окисления липидов (ПОЛ).

2. Значительная активация гидролаз (лизосомальных, мембраносвязанных, свободных).

3. Внедрение амфифильных соединений в липидную фазу мембран и их детергентное действие.

4. Торможение процессов ресинтеза поврежденных компонентов мембран и синтеза их заново.

5. Нарушение конформации молекул белка, липопротеидов, фосфолипидов.

6. Перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и их органелл.

III. Дисбаланс ионов и жидкости в клетке:

1. Изменение соотношения отдельных ионов в гиалоплазме.

2. Изменение трансмембранного соотношения ионов.

3. Гипергидратация клеток.

4. Дегидратация клеток.



IV. Нарушение генетической программы клетки и механизмов ее реализации:

А. Нарушение генетической программы:

1. Изменение биохимической структуры генов.

2. Дерепрессия патогенных генов.

3. Репрессия «жизненно важных» генов.

4. Внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК с патогенными свойствами.

Б. Нарушение реализации генетической программы:

1. Расстройство митоза:

а) повреждение хромосом,

б) повреждение структур, обеспечивающих митотический цикл,

в) нарушение процесса цитотомии.

2. Нарушение мейоза.

V. Расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток:

1. Нарушение рецепции регуляторных воздействий.

2. Нарушение образования вторых посредников.

3. Нарушение фосфорилирования протеинкиназ.

Неспецифические проявления повреждения клетки:

- нарушение неравновесного состояния клетки и внешней среды;

- нарушение структуры и функции мембран:

а) мембранного транспорта,

б) проницаемости мембран,

в) изменение коммуникации клеток и их «узнавания»,

г) изменение подвижности мембран и формы клеток (экзотропия, эзотропия, упрощение клеточной поверхности),

д) изменение синтеза и обмена мембран;

- потенциал повреждения (мембранный потенциал) - разность потенциалов между поврежденной и неповрежденной поверхностями клетки;

- нарушение обмена воды;

- нарушение электропроводности (импеданс тканей);

- нарушение активности ферментных систем клетки (вплоть до аутолиза клетки);

- уменьшение окислительного фосфорилирования;

- снижение редокс-потенциала;

- ацидоз повреждения (первичный и вторичный);

- изменение сорбционных свойств клетки.

Лабелизаторы лизосомальных мембран - микотоксины и эндотоксины бактерий, канцерогены, фосфолипазы, активаторы перекисного окисления липидов (ПОЛ), гипоксия, шок и т.п.

Стабилизаторы лизосомальных мембран - противовоспалительные гормоны, холестерол, хлороксин и т.п.

Лизосомные болезни (болезни «накопления», или те-зауризмозы):

- проявляются дефектом (отсутствием) одного или нескольких лизосомных ферментов, что ведет к накоплению в клетке веществ, которые в норме метаболизируются этим ферментом (например, гепатозы, гликогенозы и т.д.).

К числу наиболее значимых процессов, вызывающих гибель клеток, можно отнести следующие:

1) разрушение структуры ДНК при прямом воздействии на нее сверхсильных патогенных агентов, чаще всего химического или физического характера (в частности, высоких доз ионизирующего излучения, алкилирующих агентов, свободных радикалов, гидроперекисей липидов);

2) расщепление ДНК гидролитическим путем при значительной активации нуклеаз (предсуществующих или синтезирующихся вновь);

3) активацию трансфераз, вызывающих деградацию ДНК посредством переноса остатка фосфорной кислоты от углеродного атома рибозы одного ее моно-нуклеотида к другому, что сопровождается разрывом межнуклеотидной связи;

4) изменение структуры ДНК.

Существует мнение, что в клетках имеется специальная программа, реализация которой приводит к необратимой деструкции генетического материала и клеточной гибели (апоптоз). Считают, что программа гибели клетки связана с наличием в ее геноме специальных генов-убийц. Эти гены сформировались на ранних этапах эволюции многоклеточных организмов для элиминации необратимо поврежденных и патологически функционирующих клеток, представляющих реальную или потенциальную опасность для жизнедеятельности всего организма. При этом элиминированные клетки замещались нормальными в связи с делением соседних неповрежденных клеток. Это и обеспечивало стабильность структуры и жизнедеятельности тканей, органов и в целом многоклеточного организма как системы.

*Основные группы типовых форм повреждения клеток:*

1. Дистрофии.

2. Дисплазии.

3. Типовые нарушения субклеточных структур и компонентов.

4. Некроз.

*1. Дистрофии.*

Под дистрофиями (от лат. *dys* -нарушение, расстройство + греч. *trophe* -питаю) понимают нарушения обмена веществ в клетках, сопровождающиеся расстройствами их функций, пластических процессов и структурными изменениями, ведущими к нарушению их жизнедеятельности.

Основными механизмами дистрофий являются:

1) синтез аномальных веществ в клетке, например, белково-полисахаридного комплекса амилоида;

2) избыточная трансформация одних соединений и другие, например, жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры;

3) декомпозиция (фанероз), например, белково-липидных комплексов мембран;

4) инфильтрация клеток (и межклеточного вещества) органическими и неорганическими соединениями, например холестерином и его эфирами стенок артерий при атеросклерозе.

К числу основных разновидностей клеточных дистрофий в зависимости от преимущественно нарушенного вида обмена веществ относят: белковые (диспротеинозы), жировые (липидозы), углеводные, пигментные, минеральные.

1. Диспротеинозы. Характеризуются изменением физико-химических свойств белков клеток и как следствие нарушением их ферментативной и структурной функций. Наиболее часто диспротеинозы проявляются в виде зернистой, гиалиново-капельной и гидропической дистрофии.

2. Липидозы. Липидозы проявляются либо увеличением содержания внутриклеточных липидов, либо появлением их в клетках, где они в норме отсутствуют, либо образованием липидов аномального химического состава.

Липидозы, так же как и диспротеинозы, наиболее часто наблюдаются в клетках сердца, печени, почек, мозга и носят соответствующие названия (жировая дистрофия сердца, печени, почек, мозга).

3. Углеводные дистрофии. Характеризуются нарушением обмена полисахаридов (гликогена, мукополисахаридов) и гликопротеидов (муцина, мукоидов).

«Полисахаридные» дистрофии проявляются: уменьшением их содержания в клетке (например, гликогена при сахарном диабете), их отсутствием или значительным снижением (агликогенозы), или накоплением их избытка (гликогенная инфильтрация клеток, гликогенозы).

4. Пигментные дистрофии (диспигментозы). Пигменты клеток организма человека и животных принимают участие в реализации многих функций: синтез и катаболизм веществ, рецепция различных воздействий, защита от повреждающих факторов.

Клеточные пигменты являются хромопротеидами, т.е. соединениями, состоящими из белка и красящего вещества.

В зависимости от биохимического строения эндогенные клеточные пигменты разделяют следующим образом: гемоглобиногенные (ферритин, гемосидерин, билирубин, гематоидин, гематин, порфирин); протеиногенные, тирозиногенные (меланин, адренохром, пигменты охроноза и энтерохромаффинных клеток); липидогенные, липопротеиногенные (липофусцин, гемофусцин, цероид, липохромы).

5. Минеральные дистрофии. Проявляются значительным уменьшением или увеличением содержания минеральных веществ в клетках. Наибольшее значение имеют нарушения обмена соединений кальция, калия, железа, цинка, меди.

Минеральные дистрофии характеризуются накоплением избыточного содержания в клетках молекулярных или ионизированных фракций катионов (например, кальцинозы, сидерозы, отложение меди при гепатоцеребральной дистрофии) или уменьшением их содержания.

## *2. Дисплазии*

Дисплазии (от dys - нарушение, расстройство + греч. plasis - образую) - общее название нарушений процесса развития (дифференцировки, специализации) клеток, проявляющихся стойким изменением их структуры и функции, что ведет к расстройству их жизнедеятельности.

Причинами дисплазии являются факторы физического, химического или биологического характера, повреждающие геном клетки. При этом нарушается генетическая программа клеток или механизмы ее реализации. 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 устраняться при прекращении действия причинного фактора.

Основным механизмом дисплазий является расстройство процесса дифференцировки, который заключается в формировании структурной и функциональной специализации клетки.

В качестве примеров клеточных дисплазий можно назвать образование мегалобластов в костном мозге при пернициозной анемии, серповидных эритроцитов при наличии патологического гемоглобина, крупных нейронов-«монстров» при поражении коры большого мозга (туберозный склероз), многоядерных гигантских клеток с причудливым расположением хроматина при нейрофиброматозе (болезнь Реклингхаузена). Клеточные дисплазии являются одним из проявлений атипизма опухолевых клеток.

### *3. Типовые нарушения субклеточных структур и компонентов*

Клетка представляет собой многокомпонентную систему. Повреждение клетки характеризуется большим или меньшим нарушением структуры и функции всех ее компонентов. Однако при действии различных патогенных факторов могут преобладать признаки повреждения отдельных из них.

### *4. Некроз и аутолиз*

Некрроз (от греч. *nekros* - мертвый) - гибель клеток, 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. Примерами патобиоза могут служить процессы омертвления тканей при нейротрофических расстройствах в результате денервации тканей вследствие длительной венозной гиперемии или ишемии.

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.

*Физиологическая регенерация* - замена износившихся структур новыми в течение жизни.

*Репаративная регенерация* - восстановление того или иного объема погибшей ткани. Может быть полной и неполной.

### ***Проявления повреждения клеток***

Любое повреждение клетки вызывает в ней комплекс специфических и неспецифических изменений, выявляемых различными методами: биохимическими, физико-химическими, морфологическими и др.

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.

Повреждение клетки всегда сопровождается комплексом и неспецифических, стереотипных, стандартных изменений в них. К числу часто встречающихся неспецифических проявлений альтерации клеток относятся ацидоз, чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций, денатурация молекул белка, повышение проницаемости клеточных мембран, дисбаланс ионов и жидкости, изменение параметров мембранного потенциала, повышение сорбционных свойств клеток.

### ***Адаптация клеток при их повреждении***

Действие на клетку патогенных факторов сопровождается активацией (или включением) реакций, направленных на устранение либо уменьшение степени повреждения и его последствий.

#### ***Адаптивные механизмы при повреждении:***

1. Компенсация нарушений энергетического обеспечения клеток:

1) интенсификация ресинтеза АТФ в процессе гликолиза, а также тканевого дыхания в неповрежденных митохондриях;

2) активация механизмов транспорта энергии АТФ;

3) активация механизмов утилизации энергии АТФ.

2. Защита мембран и ферментов клеток:

1) повышение активности факторов системы антиоксидантной защиты;

2) активация буферных систем;

3) повышение активности ферментов детоксикации микросом;

4) активация механизмов репарации компонентов мембран и ферментов.

3. Уменьшение степени или устранение дисбаланса ионов и жидкости в клетках:

1) снижение степени нарушения энергообеспечения;

2) снижение степени повреждения мембран и ферментов;

3) активация буферных систем.

4. Устранение нарушений генетической программы клеток:

1) устранение разрывов в нитях ДНК;

2) ликвидация (блокада) измененных участков ДНК;

3) синтез нормального фрагмента ДНК вместо поврежденного или утраченного.

5. Компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов:



1) изменение числа «функционирующих» рецепторов клетки;

2) изменение сродства рецепторов клетки к регулирующим факторам;

3) изменение активности аденилат- и (или) гуанилатциклазной систем, других «посреднических» систем;

4) изменение активности и содержания внутриклеточных регуляторов метаболизма (ферментов, катионов и др.).

6. Снижение функциональной активности клеток.

7. Регенерация.

8. Гипертрофия.

9. Гиперплазия.

Механизмы долговременной адаптации клетки к патогенному фактору (по Ф.З. Меерсону).

1 - мобилизация функциональной системы, специфически ответственной за адаптацию к данному конкретному фактору;

2 - неспецифическая активация стресс-реализующих систем;

3 - сопряженное усиление физиологической функции и генетического аппарата клетки: усиление синтеза нуклеиновых кислот и белков, образующих ключевые структуры клетки;

4 - формирование системного структурного следа адаптации.

Феномен адаптационной стабилизации структур (ФАСС) - проявляется повышенной устойчивостью кле-

точных структур к повреждению у ранее адаптированных организмов. Важную роль в развитии ФАСС играют т.н. стресс-белки («белки теплового шока»), которые предотвращают денатурацию белков мембраны. К системам клеточной защиты также можно отнести восстановленный глутатион, естественные структурные антиоксиданты: витамин Е и холестерин.

*Лекция № 4*

**Типовые нарушения  
периферического кровообращения**

*/. Нарушения микроциркуляции*

Микроциркуляторное русло рассматривают как подсистему в составе единой системы кровообращения. Микрогемодициркуляция является базисным элементом кровообращения, составляющим элементом органов и тканей.

Расстройства кровотока в системе микроциркуляции – неизбежный компонент почти каждого патологического процесса.

Расстройства микроциркуляции, **имеющие** общепатологическое значение, делятся на:

1. Внутрисосудистые изменения.
2. Нарушения, связанные с **изменениями самих сосудов**.
3. Внесосудистые изменения.

Внутрисосудистые нарушения:

- а) расстройства реологических свойств крови;
- б) нарушения коагуляции крови и тромбоэмболии;
- в) изменение скорости кровотока, т.е. нарушение перфузии крови через микроциркуляторное русло.

Нарушения самих сосудов:

- а) повреждение и изменение формы и местонахождения эндотелиальных клеток в стенках микрососудов;

б) изменение проницаемости капиллярной и веноулярной стенок;

в) прилипание (адгезия) лейкоцитов, тромбоцитов и чужеродных частиц к эндотелию;

г) диapedез форменных элементов крови через стенку капилляров и венул;

д) микрокровоизлияния.

В внесосудистые изменения:

а) влияние повреждений окружающей микрососуды соединительной ткани и паренхиматозных клеток органов;

б) реакция тучных клеток на патологические стимулы;

в) нарушения (затруднения) лимфообразования;

г) вовлечение микрососудистого ложа в нейродистрофический тканевой процесс.

*Феномен агрегации эритроцитов.*

Агрегаты эритроцитов в патологических условиях закупоривают мелкие сосуды, ухудшают нутритивный (обменный) кровоток, неблагоприятно влияют на транскапиллярный обмен. Агрегация в микрососудах сопровождается замедлением кровотока, явлениями вазоконстрикции и вазодилатации. Нарушения проявляются в распространенной агрегации эритроцитов, эмболотромбообразованием, сепарации плазмы (разъединением), в раскрытии артериоло-веноулярных анастомозов. Развиваются такие нарушения, как стаз, тромбофлебит, тканевый ацидоз, тканевые некрозы. Возникают нарушения функций многих органов (сердца, головного мозга, печени, почек, кишечника, эндокринных желез и т.д.).

Агрегация эритроцитов является вторичным процессом, это системная реакция организма на различные повреждающие факторы.

Этиологическими факторами являются травма в широком смысле слова (механическая, термическая, химическая, вибрационная), реакция антиген-антитело, включая, аутоиммунные процессы, микробные факторы и другие.

Надо отличать агрегацию от агглютинации. Если агрегация процесс обратимый, то агглютинация - всегда необратимый и обычно обусловлена иммунными факторами.

*Слабую* - это состояние крови, в основе которого лежит агрегация эритроцитов. Развитие сгустка представляет собой крайнюю степень выражения агрегации форменных элементов крови.

Основные особенности сгусткования крови: прилипание друг к другу форменных элементов и нарастание вязкости плазмы, что приводит к такому состоянию крови, которое затрудняет перфузию через микрососуды.

В зависимости от структурных особенностей агрегатов различают следующие виды сгустка:

1. Классический.
2. Декстрановый.
3. Аморфный.

## ***II. Артериальная и венозная гиперемия. Стаз. Ишемия***

*Гиперемия* - увеличение кровенаполнения участка ткани.

*Артериальная гиперемия* - типовой патологический процесс, характеризующийся увеличением кровенаполнения участка ткани вследствие увеличения притока артериальной крови при большем или меньшем увеличении венозного и лимфатического оттока.

Основное звено патогенеза артериальной гиперемии - расширение артериол.

*Патогенетические варианты артериальной гиперемии:*

1. Физиологическая, при которой увеличение притока крови соответствует возросшим потребностям ткани (парциальное давление кислорода венозной крови не увеличивается).

2. Патологическая, при которой увеличение притока крови превышает потребности ткани:

А. Непременная, связанная с нарушением регуляции сосудистого тонуса артериол:

1) нейротоническая при повышении тонуса вазодилататоров (преимущественно парасимпатических нервов);

2) нейропаралитическая при снижении тонуса вазоконстрикторов (преимущественно симпатических нервных волокон);

Другие виды артериальной гиперемии могут возникнуть по типу аксон-рефлекса, если рефлекторная дуга замыкается на уровне одного нейрона.

Б. Метаболическая, которая развивается при воздействии на сосудистую стенку гуморальных факторов экзогенного и эндогенного происхождения.

*Венозная гиперемия* - типовой патологический процесс, характеризующийся увеличением кровенаполнения участка ткани вследствие снижения оттока крови по венозной системе.

*Патогенетические варианты венозной гиперемии:*

1. Обтурационная - закупорка вен тромбом, эмболом и т.д.

2. Компрессионная - сдавление вен опухолью, отеком жидкостью, рубцом и т.д.

3. Застойная - нарушение движения крови по венам вследствие сердечной недостаточности, недостаточности клапанного аппарата вен, снижении мышечного тонуса и т.д.

*Стаз* - прекращение кровотока или лимфотока по капиллярам.

*Патогенетические варианты стаза:*

1. Ишемический - связан с прекращением притока артериальной крови (лимфоток также уменьшается).

2. Венозный - при выравнивании гидростатического давления в артериолах и венулах (лимфоток возрастает).

3. Истинный - при нарушении свойств стенки капилляра и (или) нарушении реологических свойств крови или лимфы.

*Ишемия* - типовой патологический процесс, характеризующийся снижением притока артериальной крови к участку ткани или органу.

*Патогенетические варианты ишемии:*

1. Обтурационная - закупорка артериального сосуда.

2. Компрессионная - сдавление артериального сосуда извне.

3. Ангиоспастическая - спазм артериального сосуда.

Последствия ишемии зависят от степени развития коллатералей и времени ишемии.

### ***III. Тромбоз и эмболия***

*Тромбоз* - патологическое проявление гемостаза, прижизненное образование в просвете сосуда конгломерата из составных частей крови и лимфы, называемого тромбом. Включает в себя образование первичного тромбоцитарного тромба, затем сгустка фибрина и далее оформленного тромба. Внутрисосудистый тромб возникает при:

- 1) нарушении деятельности тем свертывания крови;
- 2) повреждении сосудистой стенки;
- 3) нарушении реологических параметров крови.

Предрасполагающими к тромбозу факторами могут быть: возраст, пол, климат, гиподинамия, травма, оперативное вмешательство.

*Эмболия* - патологический процесс, который характеризуется циркуляцией в сосудах малого и большого круга кровообращения инородных тел, не смешивающихся с кровью. Эмболия может быть антеградной (эмбол из пень попадает в правый желудочек и в легочный ствол) и парадоксальной, когда эмбол попадает в большой круг кровообращения через дефект в межжелудочковой перегородке либо через сохранившееся овальное отверстие, ретроградная эмболия возникает при попадании эмбола из

полой вены в вены печени при повышении внутригрудного давления.

*Венозная тромбоэмболия* - источником чаще являются бедренная вена и вены малого таза, затем вены голени; 25 - 50 % всех венозных тромбозов ведет к эмболии, из которых 5 - 10 % заканчиваются смертью.

*Артериальная тромбоэмболия* - источником служат тромбы левого сердца, аорты и редко легочных вен.

*Воздушная эмболия* - возникает в результате попадания воздуха в венозную систему при ранении вен, расположенный близко к сердцу (например, яремная вена). Воздушная эмболия может быть связана с введением воздуха в полость матки при криминальном аборте, при внутривенных инъекциях, если из шприца предварительно не удален воздух. С воздушной эмболией сходна газовая эмболия, возникающая в результате выделения в кровь пузырьков растворенного в ней газа при быстром перепаде давлений (например, кессонная болезнь у водолазов).

*Жировая эмболия* - возникает при травме костей, сопровождающейся размождением жира и превращением его в эмульсию.

*Тканевая эмболия* - наблюдается у плода при разрушении тканей во время родов, при эмболии околоплодными водами, клетками опухоли, то есть тканевая эмболия может быть источником развития метастазов опухоли и метастатических абсцессов при септикопиемии.

*Эмболия инородными телами* - при огнестрельных ранениях осколки снарядов, мин, пули могут закрывать

просветы крупных вен и быть источником ретроградных эмболий.

*Исходы тромбоза:*

- 1) гнойное асептическое расплавление под действием ферментов (протеиназ плазмы крови),
- 2) организация тромба,
- 3) гнойное септическое расплавление тромба при попадании микробных агентов с возможной генерализацией процесса (сепсис).

*Осложнение тромбоза* - превращение тромба в эмбол при его отрыве от сосудистой стенки (тромбоэмболия).

*Стимуляторы агрегации тромбоцитов* - вещества, способствующие набуханию и склеиванию тромбоцитов между собой с образованием отростков и наложением агрегатов на участок повреждения сосуда.

Первичными стимуляторами являются коллаген, АДФ, катехоламины и серотонин. Вторичные стимуляторы выделяются в виде гранул из адгезированных и агрегированных тромбоцитов: антигепариновый фактор 4, -тромбоглобулин, тромбоцитарный стимулятор роста, пластиночный агрегирующий фактор (раф), гликопротеин G (тромбоспондин, эндогенный пектин). К плазменным кофакторам агрегации относятся ионы кальция и магния, фибриноген, альбумин и два белковых фактора - агрексонины А и В. В осуществление агрегационной функции важную роль играют гликопротеины мембран тромбоцитов, взаимодействующие с агрегирующими агентами. Выделяют гликопротеин I (необходим для адгезии и тромбин-агрегации), гликопротеин II (для всех видов агрегации),



гликопротеин III (для большинства видов агрегации и ретракции сгустка).

*Простациклин-тромбоксановая система* - состоит из производных арахидоновой кислоты, освобождаемой из мембранных фосфолипидов тромбоцитов и сосудистой стенки вследствие активации фосфолипаз: в тромбоцитах - чрезвычайно мощный агрегирующий агент тромбоксан А (ТХА), а в сосудистой стенке -- основной ингибитор агрегации - простациклин (простагландин I, PGI). Нарушение образования ТХА ведет к выраженному нарушению функций тромбоцитов, способствует развитию кровоточивости, что наблюдается при ряде наследственных и симптоматических тромбоцитопатий. Точно так же нарушение синтеза простациклина создает тромбогенную опасность.

*Гемостаз* - биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой - предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях (Баркаган З. М., 1988). Реализуется гемостаз в основном тремя взаимодействующими функционально-структурными компонентами: стенками кровеносных сосудов, клетками крови и плазменными ферментными системами. Выделяют первичный, или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, ведущая роль в котором принадлежит микрососудам и тромбоцитам; вторичный, или коагуляционный гемостаз, который обеспечивает большую плотность и лучшее закрепление тромбов

в поврежденных сосудах за счет формирования коагуляционных (фибриновых) сгустков.

*Тромбоциты* - клетки крови, обеспечивающие первичный гемостаз за счет следующих функций:

1) ангиотрофической - способностью поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов, их устойчивость к повреждающим воздействиям;

2) способностью поддерживать спазм поврежденных сосудов путем секреции вазоактивных веществ - адреналина, норадреналина, серотонина и др.;

3) способностью закупоривать поврежденные сосуды путем образования первичной тромбоцитарной пробки (тромба) - процесс, зависящий от приклеивания тромбоцитов к субэндотелию (адгезивная функция), способности склеиваться друг с другом и образовывать комья из набухших тромбоцитов (агрегационная функция), а также образовывать, накапливать и секретировать при активации вещества, стимулирующие адгезию и агрегацию;

4) участием в свертывании крови.

## Лекция № 5

### Роль наследственности в патологии.

#### Классификация наследственных болезней.

#### Этиология и патогенез наследственных болезней

Медицинская генетика как раздел патофизиологии в последнее десятилетие стал объектом пристального внимания. Это объясняется тем, что среди населения, в особенности в развитых странах идет процесс активного накопления наследственной патологии. Причин тому несколько:

- это и повышение уровня мутагенного действия окружающей среды, обусловленного как изменением зачастую радиационного фона, так и действием химических агентов производства и быта;

- это и группа причин, связанных, как ни странно это звучит, с успехами и достижениями современной медицины:

- резкое снижение детской смертности. Если 100 лет назад до репродуктивного возраста доживало только 50 % родившихся детей, в настоящее время в раннем детском возрасте умирают чаще всего только генетически обреченные дети. Возросла продолжительность жизни лиц, обладающих той или иной наследственной патологией;

- увеличилась продолжительность жизни. А поскольку, ряд наследственных заболеваний проявляется в пожилом возрасте и в старости (диабет, шизофрения, паркинсонизм, хорей Гентингтона и т.д.), то раньше часть из этих людей умирала до проявления у них заболевания и они не

попадали в общий подсчет больных с наследственной патологией;

- повысилась эффективность лечения многих болезней, в том числе и ряда наследственных. Если раньше женщина, больная сахарным диабетом не помышляла ни о замужестве, ни о беременности, то сейчас, несмотря на предупреждения врачей о возможных пагубных последствиях беременности для нее лично и для будущего ребенка, многие тем не менее заводят детей, у которых естественно сохраняется предрасположенность к этому заболеванию, более того до 40 % плодов у женщин с сахарным диабетом имеют ту или иную патологию костно-двигательного аппарата.

Наметился эффект омоложения ряда наследственных заболеваний: ИБС, аллергических, сахарного диабета и др.

Прежде чем вести речь о наследственных болезнях необходимо определиться в предмете нашего разговора:

*Наследственные болезни* - это заболевания человека, обусловленные поражением наследственного или генетического аппарата организма, т.е. генома. Мы можем вести речь о наследственном заболевании в том случае, если с уверенностью можем заявить, что причина возникновения и развития данной клинической картины обусловлена нарушением генома половых клеток, сформировавших данный организм, или по крайней мере нарушениями в геноме, которые произошли на стадии бластулогенеза (т.е. на стадии первых делений образовавшейся зиготы), если речь идет о мозаичных наследственных болезнях. Другие критерии, например передача наследственного за-

болевания из поколения в поколение не является определяющим, т.к. ряд этих болезней возникает спорадически, в ряде случаев лица, больные наследственным заболеванием стерильны. Равно как и значение внешней среды в развитии наследственных болезней не является определяющим.

Не следует употреблять термины «наследственные болезни» и «врожденные болезни» в качестве синонимов, т.к. «врожденные болезни» имеют более широкое понимание, сюда включается патология, возникшая в процессе эмбрионального внутриутробного развития плода.

Итак, возникновение наследственного заболевания обусловлено:

- либо поражением данных конкретных половых клеток, из которых развился патологический организм;
- либо патологическими изменениями в данных половых клетках, обусловленными изменениями, возникшими на несколько поколений раньше и каждый раз этот дефект передавался по наследству. Факт возникновения патологического изменения в наследственном аппарате клетки называется патологической мутацией. ^

### ***Этиология наследственных болезней***

Причиной возникновения наследственных болезней являются мутации в половых клетках, возникшие на различных стадиях их развития или созревания.

Частота развития мутаций зависит от ряда условий.

Несколько характеристик процесса *спонтанного мутагенеза*:

- хромосомные и геномные мутации возникают чаще, чем генные;

- частота возникновения генных мутаций зависит от пола и возраста родителей: чем старше отец, тем вероятнее, что его половые клетки несут мутантный аллель ахондроплазии, синдрома Марфана, оссифицирующего миозита и т.д. Мутации, ведущие к гемофилии, возникают в 10 раз чаще в мужских гаметах, чем в женских;

- вероятность возникновения хромосомных мутаций существенно возрастает с возрастом женщины (по отдельным мутациям после 35 лет в 10 раз), возраст отца для возникновения хромосомных мутаций роли не играет.

Среди всех наследственных болезней только 10 - 20 % наследуются от родителей, остальные обусловлены спонтанным мутагенезом (ахондроплазия на 90 % новая мутация, нейрофиброматоз на 75 %, болезнь Дауна на 95 - 98 %).

### ***Индукцированный мутагенез***

Возникает под действием мутагенов - факторов, вызывающих мутации.

***Физические факторы:*** ионизирующее излучение, УФ-излучение, тепловые воздействия.

- все виды ионизирующего излучения генетически активны;

- интенсивность мутагенеза зависит от вида ионизирующего излучения;

- число мутаций пропорционально дозе облучения;

- не существует пороговой дозы для ионизирующего излучения, сколь не была бы она мала, она оказывает свой мутагенный эффект (эта концепция оспаривается).

*Химические факторы.* Химические мутагены могут поступать с пищей, водой, воздухом, лекарствами. Практически невозможно даже перечислить классы химических соединений, обладающих мутагенной активностью: нитросоединения, алкилирующие агенты, перекиси, производные пуриновых и пиримидиновых оснований, ряд циклических и гетероциклических соединений и др. Содержание потенциально мутагенных веществ в окружающей среде постоянно возрастает. Это: пестициды (гербициды, фунгициды, инсектициды и т.д.), промышленные яды (формальдегид, акролеин, ртутные соединения, эпоксидные смолы, бензол, мышьяк и т.д.), пищевые добавки (цикламаты, соли натрия, бисульфат, нитриты, ароматические углеводороды), лекарственные препараты (цитостатики, антибиотики, антагонисты витаминов).

### ***Классификация наследственных болезней***

Во всех случаях говоря о наследственных заболеваниях, мы подразумеваем нарушение строения ДНК в клетках (как первопричина - нарушение строения ДНК в половой клетке). В зависимости от масштабов этого нарушения выделяют:

- *моногенные* наследственные болезни (до 1500 наименований) - заболевания, обусловленные нарушением деятельности и поражением одного определенного гена (генные мутации).

- *хромосомные* болезни (до 500 наименований) - заболевания, обусловленные нарушением структуры от-

дельных хромосом, или нарушением нормального количества хромосом в клетке (хромосомные абберации).

- *полигенные* болезни - заболевания, обусловленные наличием дефектной комбинации генов в организме, из которых взятый в отдельности каждый из них является в сущности нормальным, но их сочетание функционирует нормально в определенных условиях существования, которые не предъявляют повышенных требований к организму. При изменении условий существования, при необходимости более напряженного функционирования, данная комбинация генов оказывается несостоятельной для адекватного выполнения функций, в связи с этим иногда данную группу болезней называют *мультифакториальными (многофакторными) болезнями*. Этим подчеркивается зависимость возникновения этих заболеваний от действия факторов внешней среды. Одна из теоретических концепций, пытающихся объяснить механизм развития этих болезней, предполагает нарушение механизмов регуляции работы генов. К данным заболеваниям относятся гипертоническая болезнь, атеросклероз, онкологические болезни, ревматизм, сахарный диабет, псориаз, шизофрения.

*Моногенные наследственные болезни:* локализация дефекта в каком-то определенном гене предопределяет конкретный биохимический дефект функционального лка. Фенотипически последствия этих нарушений могут проявляться в виде:

- нарушений обмена веществ (молекулярные болезни);

- нарушений физиологических функций (дальтонизм, несвертывание крови);

- нарушение морфогенеза (ахондроплазия).

Эта группа заболеваний самая многочисленная по количеству нозологических форм. В настоящее время известно свыше полутора тысяч болезней и синдромов. Вместе с тем среди совокупности заболеваний, обусловленных наследственной патологией, их процент не столь высок.

О характере и вероятности передачи этих заболеваний из поколения в поколение можно судить исходя из двух позиций:

1) способность особей, пораженных данным недугом, к репродуктивной функции. Если она снижена и маловероятно появление потомства, то чаще всего данное заболевание возникает спорадически как вновь сформировавшаяся мутация. В качестве примера можно назвать заболевание - *ахондроплазия*. 90 % ее возникает за счет спорадических мутаций. Тяжелые формы гемофилии не дают дожить человеку до детородного возраста и их появление тоже может быть спорадическим. Ежегодно в Англии наблюдается до 30 новых спорадически возникших гемофилии.

2) поскольку при моногенных наследственных болезнях идет речь о передаче из поколения в поколение только одного признака, то к ним могут, быть применены законы классической генетики. В связи с этим выделяют следующие типы и механизмы передачи наследственных моногенных болезней:

- *Аутосомно-доминантный* тип наследования. При этом типе наследования заболевания действие мутантного гена проявляется практически всегда. Больные девочки и мальчики рождаются с одинаковой частотой. Степень проявлений может быть различна в зависимости от характера пенетрантности гена, гомо или гетерозиготности. Эти заболевания чаще связаны с нарушением образования структурных белков, но иногда и некоторых других (синдром Марфана, несовершенный десмогенез, эллиптоцитоз и др).

- *Аутосомно-рецессивное* наследование.

Действие мутантного гена проявляется в гомозиготном состоянии. По этому типу наследования передаются заболевания, обусловленные дефектами ферментных белков - энзимопатии (фенилкетонурия и др.).

- *Рецессивное* наследование, сцепленное с X-хромосомой.

Действие мутантного гена проявляется только при ХУ наборе, т.е. только у мальчиков. Болезнь может, конечно, развиваться и при ситуации ХХ, но при условии, что имеет место гомозиготность по данному патологическому признаку или при 45Х кариотипе. Тот и другой случаи представляют собой скорее казуистику, чем закономерность. Они встречаются крайне редко. По этому типу наследуются ряд гемофилии и некоторые типы мышечных дистрофий.

- *Доминантное* наследование, сцепленное с X-хромосомой.



Доминантный патологический ген проявляется в любом варианте набора половых хромосом: XX, XY, XO. Проявления не зависят от пола, но тяжелее протекают у мальчиков. У больного отца все сыновья здоровы, все дочери больны. От матери патологический ген передается половине дочерей и сыновей. Конкретная патология: фосфат-диабет, витамин-Д-резистентный рахит.

Наследование в связи с половыми хромосомами может осуществляться:

а) через гомологические участки X- и Y-хромосом одинаково у разных полов. Наследуются пигментная ксеродерма, спастическая параплегия;

б) галандрическое наследование (через негомологичный участок Y-хромосомы). Передаются болезни от отца к сыновьям - волосатость ушей, перепонки между пальцами;

в) через негомологичный участок X-хромосомы. Наследуются рецессивные для женщин и доминантные (в силу гомизиготности) для мужчин заболевания - гемофилия, дальтонизм, ихтиоз;

г) наследование через илазмогены (гены цитоплазмы яйцеклетки), например, синдром Лебера (атрофия зрительного нерва).

По *фенотипическим* проявлениям моногенные наследственные болезни могут быть следствием нарушения различных функциональных белков:

- энзимопатии (болезни обмена веществ) - недостаточность тех или иных ферментов. Первичный дефект

расшифрован при 150 энзимопатиях. Такие дефекты выявлены в метаболических путях всех классов веществ:

- нарушения углеводного обмена: галактоземии, гликогенозы, мукополисахаридозы;

- нарушения обмена липидов: сфинголипидозы, гиперлипопротеидемии;

- наследственные дефекты обмена аминокислот. Список этих нарушений приближается к 60, и хотя каждый из дефектов встречается не так уж часто (1:20000; 1:100000), в сумме они составляют значительную прослойку наследственной патологии;

- наследственные дефекты обмена витаминов;

- наследственные дефекты обмена пуринов и пиримидинов;

- синдромы мальабсорбции.

- наследственно обусловленные дефекты структурных белков. Они приводят к нарушениям формирования отдельных тканей: костной - остеогенез, остеодисплазии; формированию гистологически незрелых тканевых структур (почек).

- наследственные дефекты образования иммунных белков - т.е. генетически обусловленные иммунодефициты. Наиболее тяжелые варианты - агаммаглобулинемии - полное выпадение механизмов гуморальной защиты при помощи антител. При аплазии вилочковой железы - выпадение клеточного иммунитета. Наиболее тяжелые варианты - сочетанное выпадение этих двух механизмов специфической защиты генетического постоянства организ-

ма. В эту же группу патологических состояний относятся и дефекты системы комплемента.

- наследственные заболевания, обусловленные нарушением синтеза транспортных белков. Это, прежде всего, нарушения образования гемоглобина, точнее образование гемоглобина с патологической структурой. Классикой стал пример с серповидно-клеточной анемией, при которой имеет место замена глутаминовой кислоты на валин. Существует еще целый ряд гемоглобинопатии - состояний, при которых нарушается транспорт кислорода. Но может быть нарушен транспорт и других соединений - болезнь Вильсона (нарушен транспорт меди) и т.п.

- наследственная патология свертывающей системы крови. Недостаток антигемофильного глобулина - фактора VIII приводит к развитию гемофилии А, при нарушении тромбопластического компонента ~ фактора IX возникает гемофилия В. Известен еще ряд наследственно обусловленных нарушений свертывания крови.

- нарушение транспорта веществ через клеточные мембраны - дефекты транспортных трансмембранных белков. С патологией этой группы функциональных белков связаны нарушения переноса ионов, низкомолекулярных соединений через мембраны клеток нефрона, клеток кишечника. Например, нарушения всасывания глюкозы или галактозы, серьезные последствия для организма могут иметь дефекты натрий-калиевого насоса. Нарушение транспорта аминокислоты цистина в почках (нарушение механизма обратного всасывания) приводит к развитию нефролитиаза - почечно-каменной болезни с образовани-

ем цистиновых камней ввиду малой растворимости этой аминокислоты в водной фазе.

Почечный диабет - почечная глюкозурия связана с нарушением ее реабсорбции, т.е. трансцеллюлярного транспорта во внутренние среды организма. Достаточно часто встречающаяся патология - муковисцероз - (конечно по сравнению с другими наследственными болезнями) также, вероятно, представляет собой нарушение трансмембранного переноса и экзокринной функции желез слизистых оболочек.

В эту группу следует отнести и еще ряд разновидностей нарушения синтеза различных функциональных белков: нарушения синтеза пептидных гормонов, нарушения синтеза рецепторных белков и др.

#### *Хромосомные болезни*

к Количественные изменения в хромосомном наборе могут сводиться к кратным изменениям хромосомного набора: триплоидии, тетраплоидии и т.д. Такие варианты мутаций крайне редки, они нежизнеспособны и заканчиваются выкидышем на ранних стадиях развития эмбриона.

Возможны изменения числа хромосом в парах: нулосомия - отсутствие одной пары (нежизнеспособны), моносомия - отсутствие одной хромосомы из пары, трисомия - появление одной дополнительной хромосомы в паре, полисомия - число хромосом в паре выше 3.

Изменение числа хромосом в парах имеют различный уровень жизнеспособности:

- нарушения числа хромосом с 1 по 12 пары летальны;
- аномалии с 13 по 18 пару сублетальны;

- в отдельных случаях жизнеспособны аномалии на уровне 21 пары и половых хромосом.

Природа бдительно стоит на страже генетической чистоты популяции:

- считается, что не менее половины зачатий не заканчиваются рождением ребенка. В первые две недели (на стадии бластоцисты) гибнут до 40 % оплодотворений. Они же не диагностируются;

- исследование кариотипов спонтанных выкидышей показывает, что в среднем до 50 % из них имеют хромосомные аномалии (до 69 % в ранние сроки). Например, только 1/3 трисомий по 21 паре хромосом заканчивается рождением ребенка, а 2/3 -выкидышами.

- в 100 % спонтанных абортс 50 % - трисомий, 25 % - полиплоидии, 20 % - моносомии (по X), 5 % - другие аномалии.

Структурные перестройки хромосом (делеции, транслокации, инверсии и т.п.), какого бы вида они не были, вызывают нарушение развития организма, вследствие недостатка или избытка наследственной информации.

Структурные или числовые нарушения по той или иной парам хромосом могут быть идентифицированы по различным клиническим проявлениям. Вместе с тем, поскольку в этих ситуациях речь идет о нарушении воспроизведения генетической информации не одного гена, а совершенно неопределенного большого количества генов с самыми различными вариантами генетической информации, то для клиники хромосомных болезней характерно

множественность и разнообразность нарушений самого различного плана: биохимических, физиологических, морфологических, нарушение развития и строения целых органов и систем. В большинстве случаев, даже появившись на свет живыми, младенцы с хромосомными дефектами нежизнеспособны, т.к. имеют, как правило, генетические дефекты иммунной системы, механизмов поддержания гомеостаза и т.д. У одного ребенка насчитывается не менее 20 врожденных аномалий.

Несколько лучше обстоят дела при мозаичных формах наследственных болезней, при которых в популяциях соматических клеток наряду с патологическими кариотипами встречаются и клетки с нормальным кариотипом.

Совершенно по иному, чем в случаях с моногенными наследственными болезнями, обстоит вопрос с возможностью передачи хромосомных болезней по наследству. Считается, что в подавляющем большинстве случаев хромосомные болезни возникают спорадически, и только 3-5 % хромосомных болезней наследуются от родителей. Этот процент выше в тех случаях, когда идет речь о небольших структурных изменениях в хромосомах (транслокациях). В спорадических случаях в возникновении ряда хромосомных аббераций играет роль возраст родителей. Например, частота болезни Дауна существенно возрастает с возрастом матери (особенно велика опасность появления таких детей у женщин старше 40 лет).

Возможность передачи хромосомной аббераций (хромосомной наследственной болезни) определяется способ-

способностью данного конкретного больного при данной патологии к репродуктивной функции:

- болезнь Дауна - сохранена репродуктивная функция у женщин, мужчины стерильны;
- моносомия по X-хромосоме - женщина стерильна;
- болезнь Клайнфельтера - мужчина стерилен (кариотип XXУ и другие варианты с увеличенным содержанием X). Вместе с тем репродуктивная функция у женщин с трисомией X может быть сохранена.

Репродуктивная функция сохраняется у лиц со сбалансированными транслокациями отдельных хромосом, у которых это нарушение фенотипически не проявляется. Появление у молодых родителей ребенка с болезнью Дауна может быть связано с наличием у одного из них сбалансированной транслокации по 21 хромосоме.

Общее количество хромосомных болезней и синдромов приближается к 500. Частота их различна, например, для болезни Дауна она составляет 1 на 700 - 800 рождений.

*Болезнь Дауна (трисомия по 21 паре хромосом).*

Нарушение чаще (в 80 %) развивается при первом митотическом делении, чаще у матери, с возрастом многократно учащается. Помимо этого учащению заболевания способствуют факторы урбанизации, инфекции, токсоплазмоз, эндокринные заболевания, психические травмы. После появления у женщины первого ребенка, больного болезнью Дауна, последующие роды нежелательны, т.к. вероятность рождения больного ребенка существенно возрастает.

Клинические симптомы проявляются в виде типичных аномалий строения, пороков сердца, сосудов, дерматоглифика - на ладони вместо трех сгибательных полос две глубокие поперечные складки. Нарушения умственного развития до уровня идиотии. Чрезвычайно трудно обучаются мануальным навыкам обслуживания, например, практически невозможно научить завязывать шнурки.

*Трисомия по 22-й паре.* Казалось бы, рядом расположенная небольшая по объему лишняя хромосома, вряд ли могла помешать жить. Но это совсем не так. Всего описано несколько десятков случаев трисомии 22. Считают, что возможная частота их составляет 1:50000 рождений. Вместе с тем у спонтанных абортусов трисомия 22 составляет до 10 % (очень большой процент).

Хромосомные болезни, обусловленные *аномалиями половых хромосом*, также встречаются с высокой степенью частоты, около 1,6 на 1000 рождений. Наиболее часто встречающиеся аномалии по половым хромосомам:

- X-полисомия при отсутствии Y-хромосомы.

Наиболее распространенный вариант - трисомия X; говорить о других вариантах не стоит, т.к. например трисомия X на 1998 год в России встретилась всего 31 раз.

У большинства женщин с *трисомией X* имеет место нормальный физический и умственный статус, достаточная плодовитость, не отмечается отклонений в половом развитии. Отклонения устанавливаются при тщательном обследовании, интеллект у них чаще сохранен, но может быть на нижней границе нормы, среди них чаще встречается шизофрения.

*Тетра и пента X-сомия.* Тоже может быть сохранена плодовитость, но частота формирования различных нарушений строения, отклонений половой сферы и т.д. нарастает.

*Синдром Кляйнфельтера:* здесь надо выделять две группы, отличающиеся по своим проявлениям форм: XX и большее число X-хромосом при одной Y и X при единственной X-хромосоме, YY и большее количество Y-хромосом.

*XXY-комплект:* мальчики, поскольку формирование мужского пола определяется наличием Y-хромосомы (частота 1,5 на 1000 рождений мальчиков). Генетический дисбаланс, обусловленный избытком X-хромосом, проявляется в период полового созревания и приводит к недоразвитию мужской половой сферы. Гипогонадизм проявляется как в недоразвитии вторичных половых признаков (при высоком росте женский тип строения скелета, гинекомастия, неполное оволосение лица, подмышечных впадин, области наружных половых органов), так и в бесплодии, олигоспермии, азооспермии.

С повышением числа X-хромосом нарастает тяжесть нарушений, возможно развитие умственной отсталости.

*XYY-комплект* (частота 1 на 1000 мальчиков). Обнаруживают их, как правило, случайно, поскольку это мужчины с нормальным физическим, психическим и интеллектуальным развитием, с сохраненной способностью к размножению, хотя у женщин, зачавших от них, отмечается более высокий процент внутриутробных смертей.

Отмечается довольно интересный факт, что в контингенте правонарушителей частота такого кариотипа (избы-

ток Y) встречается гораздо чаще, т.е. приводится говорить о генетически обусловленных отклонениях в социальном поведении.

*X-моносомия:* частота 0,7:1000. Моносомия X - наиболее частая причина из группы наследственных болезней, при которой имеет место половое недоразвитие женщины. Среди этой группы больных очень часто встречаются мозаики, немозаичная моносомия X встречается 0,1:1000. Основным проявлением при моносомии X является *синдром Шерешевского-Тернера*, который характеризуется тремя группами отклонений:

- гипогонадизм и недоразвитие половых признаков;
- врожденные соматические пороки развития;
- низкий рост.

Наиболее выражены и часто встречаются нарушения со стороны половой сферы:

- отсутствие яичников;
- гипоплазия матки и фаллопиевых труб;
- первичная аменорея;
- недоразвитие грудных желез;
- бесплодие.

*Полные трисомии аутосом:* только в отдельных случаях рождаются живые младенцы, но множественность нарушений приводит к их смерти уже в первые годы жизни. В случаях мозаицизма продолжительность жизни может быть существенно увеличена.

Частичные трисомии и моносомии по аутосомам известны под названием специфических наследственных синдромов. Также характеризуются полиморфизмом на-



рушений, хотя можно выделить определенные группы признаков, преобладающих при нарушении структуры конкретных хромосом.

#### *Общие вопросы патогенеза хромосомных болезней*

Характер и тяжесть проявления хромосомных болезней зависят:

- от вида аномалии: количественное или структурное нарушение. Естественно, что количественные нарушения протекают с большими проявлениями и тяжелее;

- от хромосомы: чем больше хромосома (меньше ее порядковый номер), тем тяжелее нарушения. Легче всего протекают нарушения на уровне половых хромосом возможно потому, что Y-хромосома не обладает большим запасом генетической информации, а из X-хромосом одна обычно инактивируется.

Общими для всех хромосомных болезней являются:

- черепно-лицевые дисморфии;
- врожденные пороки развития внутренних и наружных органов;
- замедленный рост и развитие;
- отставание психического развития, слабоумие;
- нарушение функций нервной и эндокринной систем.

При этом, как уже упоминалось:

- поражения аутосом протекают тяжелее, чем половых хромосом;
- случаи мозаицизма протекают легче, чем чистые случаи аббераций по той или иной хромосоме.

Фенотипически проявление хромосомных аббераций, т.е. формирование клинического синдрома, зависит от многих факторов:

- от генотипа организма;
- от индивидуального вовлечения в абберацию той или иной хромосомы или того или иного участка;
- от типа аббераций;
- от размера нарушения (недостатка или избытка);
- от степени мозаичности по абберантным клеткам и ряда других факторов.

#### *Многофакторные наследственные болезни*

Дефектность комбинации генов (при скорее нормальном, чем патологическом состоянии каждого из них) проявляется при взаимодействии с внешней средой. При этом не только в каждом случае конкретной болезни, но и применительно к каждому больному приходится устанавливать относительную роль генетического состояния больного и факторов внешней среды.

Совершенно определенно можно утверждать, что не существует фатальной неизбежности возникновения полигенных наследственных болезней, но вероятность их возникновения велика, в особенности при неблагоприятном сочетании воздействующих факторов внешней среды.

Многофакторные (мультифакториальные) наследственные болезни составляют до 90 % хронических неинфекционных болезней различных систем и органов человека. Однако, наши познания в области конкретного взаимодействия индивидуальных генов со средовыми факторами пока еще очень малы. Истины ради следует отметить, что пока еще генетика не внесла достойного вклада в профилактику этих болезней.

Одним из факторов, затрудняющих конкретную работу с этой группой больных, является большое разнообразие проявлений этих болезней по выраженности и клиническим признакам. В группе таких больных есть наследственно обусловленные, но не больные, лица с субклиническими формами проявлений (почти здоровые) до выраженных клинических форм, равно как и развитие и возникновение их при равных условиях внешней среды могут отличаться.

Обоснованные научные подходы к профилактике этой группы болезней пока только разрабатываются: выявление объективных факторов предрасположения; определение коэффициента наследования; определение фенотипической депрессии (разнообразия) и т.д. Для примера, риск заболеть шизофренией составляет:

при болезни одного родителя - 10 %, если  
больны оба родителя - 40 %,  
для сибсов в спорадических случаях - 12,5 -  
20 %.

Особый интерес представляет раздел генетики, изучающий *наследственно обусловленные патологические реакции на действие внешних факторов*. В 50-х годах были впервые обнаружены наследственно обусловленные патологические реакции на некоторые лекарственные препараты и был выделен раздел генетики под названием *фармакогенетика*, который, в сущности, представляет часть *экогенетики*. Дело в том, что внешняя среда постоянно пополняется новыми и новыми факторами, с которыми человек не взаимодействовал в процессе эволюции,

и если какой-то ген ранее распространялся в популяции в связи с его определенными преимуществами в тех условиях внешней среды, то в новых, изменившихся условиях он может обусловить патологическую реакцию.

*Фармакогенетика* изучает значение наследственности в реакции организма на лекарства. Данные фармакогенетики необходимы для понимания толерантности (отсутствие ответа) и повышенной чувствительности организма отдельных больных к различным лекарствам. Одна и та же стандартная доза, введенная различным больным через определенное время обнаруживается в плазме:

- у одних в концентрациях ниже оптимальной;
- У других в предполагаемой оптимальной;
- у третьих в токсической.

Это объясняется тем, что судьба лекарства в организме зависит от активности различных ферментов и всей совокупности метаболических реакций, генетически детерминированных и это определяет их скорость всасывания, метаболизма, распределения, выведения и т.д. Для практики важно знать возможность возникновения патологических реакций в ответ на прием лекарственных препаратов. Перечень таких генетических дефектов и их проявлений в настоящее время довольно обширен.

Недостаточность Г-6-фосфатдегидрогеназы (примахин, сульфаниламиды) - гемолиз эритроцитов;

Аномальность холинэстеразы (миорелаксанты - дитилин) - остановка дыхания до одного часа у больных в послеоперационном периоде;

Злокачественная гипертермия (ингаляционные анестетики - фторотан, этиловый эфир) - гипертермия до 44 градусов, в 2/3 случаев - гибель.

В целом же эта группа пациентов в обычных условиях существования - нормальные, здоровые люди.

Определенные изменения реакции организма на лекарственные препараты имеет место у больных теми или иными наследственными болезнями. Более того, у них может быть извращенная реакция. Например, при подагре прием этанола, диуретиков, салицилатов резко обостряет заболевание. При наследственных синдромах с гипербилирубинемией применение эстрогенов, например в составе пероральных противозачаточных средств, может вызвать развитие сформированной клинической картины желтухи. При несовершенном остеогенезе дитилин, фторотан и т.п. вызывают повышение температуры.

Касаясь вопросов экогенетики, следует сказать, что:

- загрязнение атмосферы пылью производств, химических веществ сказывается на работе ряда ферментов и биоактивных веществ;

- некоторые пищевые добавки, а подчас и естественные пищевые продукты (лактоза, белки злаковых) при наследственной недостаточности вызывают формирование ряда клинических проявлений. Возможна реакция на красители и консерванты.

#### *Профилактика, диагностика и лечение наследственных болезней*

Профилактика наследственных болезней должна вестись комплексно и по нескольким направлениям:

- оздоровление внешней среды и уменьшение влияния мутагенных факторов. Здесь следует иметь в виду и факторы производства, и лекарственные препараты, и пищевые добавки (красители, консерванты), и бытовое использование химических соединений (этанол, никотин, токсины), и профилактика инфекционных (особенно вирусных) заболеваний;

- оздоровление собственного тела. Повышение резистентности к факторам внешней среды, закаливание, физическая культура, рациональное питание;

- комплекс социальных рекомендаций: нежелательность браков между близкими родственниками, нежелательность деторождения в браке при наличии явной наследственной патологии, разрушение изолятов и т.д.

- прерывание беременности на ранних стадиях развития при установлении наследственной патологии при внутриутробной диагностике (пренатальной диагностике).

По показаниям возможно проведение манипуляций амниоцентеза, начиная с 12 - 16 недель беременности и получение до 10 - 12 мл околоплодной жидкости. Она может быть подвергнута биохимическому анализу и в ней может быть обнаружено увеличение ряда б/х субстратов, может быть произведено культивирование клеток и исследование кариотипа (например, у беременных старше 35 лет);

- все нужно делать своевременно, в т.ч. и заводить детей, не откладывая эту процедуру на более поздние сроки.

### *Диагностика наследственных заболеваний*

1) Клинико-генеалогическое обследование. Детальное клиническое обследование пациента и выявление особенностей его родословной.

2) Цитологическое исследование кариотипов. При подозрении на мозаицизм следует исследовать различные ткани.

3) Биохимические методы диагностики.

4) Иммуногенетические методы диагностики и ряд Других.

Методы просеивающей (скрининг) диагностики. Возможности методов велики. Существуют самые различные экспресс-тесты, позволяющие установить диагноз. Но встает вопрос о целесообразности проведения поголовного и по всем возможным болезням выявления. Сейчас считают, что скрининг необходимо проводить ограниченно, по определенным группам заболеваний:

- когда несвоевременное начало лечения приводит к тяжелым последствиям (фенилкетонурия);
- когда заболевание встречается относительно часто (не менее 1 случая на 50000);
- когда заболевание поддается профилактике или лечению.

### *Лечение наследственных болезней*

1) Симптоматическое лечение:

- хирургическое - устранение врожденных дефектов;
- реконструктивная хирургия;
- муколитики при муковисцерозе;
- переливание крови при гемолитических анемиях.

2) Патогенетическое лечение:

- коррекция обмена: ограничение или исключение из пищи вещества или фактора среды; очистка организма от продукта, образующегося в ходе деятельности патогенно-о звена (выведение, плазмоферез и т.д.); метаболическое ингибирование; возмещение продукта.

Пример с фенилкетонурией. Следует помнить, что к зрелому возрасту чувствительность нервной системы к продуктам распада фенилаланина существенно снижается и ограничение в диете может быть снижено или отменено.

- лечение продуктами гена, т.е. возмещение того, что не производится; возмещение фермента; трансплантация органа (вилочковая железа, панкреас и т.д.).

3) Адаптирование среды как метод лечения - устранение факторов риска из окружающей нас среды.

## Лекция № 6

Воспаление как типовой патологический процесс.

Причины и пусковые механизмы воспаления.

Физико-химические процессы в очаге воспаления.

Биологическое значение воспаления

Представление о воспалении были известны уже древним врачам. Термин *inflammatio* - воспаление возник в Древнем Риме. Признаки, внешние проявления воспалительной реакции были описаны римским энциклопедистом Цельсом. Он назвал 4 признака воспаления: краснота (*rubor*), припухлость (*tumor*), местный жар (*color*), боль (*dolor*). Пятый признак назвал Гачен - это нарушение функции -- *functio laesa*. Однако, несмотря на то, что описание воспаления было сделано в столь древние времена, понимание сути воспаления еще до сих пор не до конца раскрыто. Существовало и существует множество теорий, концепций объясняющих этот сложнейший процесс.

### Теории воспаления

- *Гиппократ* представлял воспаление как защитную реакцию, которая предотвращает распространение вредного для организма фактора на весь организм.

- В XVIII веке английский ученый *Джон Гунтер* выдвинул основополагающее определение воспалительной реакции: «Воспаление -- это реакция тканей на повреждение».

- Известно представление *Р. Вирхова* о воспалении. Им создана так называемая нутритивная теория (*nutritio* -

питание) воспаления. Его теория объясняла происхождение повреждений в клетках, тем, что клетки приобретают чрезмерную способность поглощать питательные вещества и в результате возникают повреждения по типу различных дистрофий. Нутритивная теория не имела успеха и довольно быстро ее сменила

- Сосудистая теория, которая принадлежала *Ю. Конгейму*. Конгейм первый изучил нарушения кровообращения в очаге воспаления на различных объектах: на языке лягушки, на брыжейке, ухе кролика, и считал эти сосудистые реакции основополагающими в развитии воспаления.

- Совершенно новый подход к пониманию воспаления связан с именем *И.И. Мечникова*, который создал теорию, которая получила название биологической. Он считал главным в развитии воспаления фагоцитоз - клеточную реакцию, направленную на уничтожение повреждающего агента. Заслуга Мечников в том, что он изучил эту реакцию, в ходе эволюции начиная с простейших, одноклеточных организмов. У одноклеточных функции питания и защиты едины: одноклеточное поглощает питательные вещества и поглощает повреждающий фактор и переваривает его если не способно переварить, то погибает. У многоклеточных функцию защиты осуществляют специальные клетки мезенхимального происхождения. Эта функция также представляет собой внутриклеточный процесс переваривание, фагоцитоз. А с развитие кровообращения эту функцию выполняют лейкоциты. Мечников разделил фагоциты на микрофаги (нейтрофилы) и макрофаги (моноциты).



- Иммунологическая теория возникла в связи с открытием антител и рассматривала воспаление как проявление иммунитета.

- С начала XX столетия, когда было установлено участие нервной системы в патогенезе воспаления, возникли гипотезы, отдающие первостепенную роль нервному фактору - рефлекторным механизмам, нарушению трофической функции нервной системы. Так, по вазомоторной (нервно-сосудистой) теории *Г. Риккера* (1924), первичным в возникновении воспаления является расстройство функции сосудодвигательных нервов. В зависимости от степени их раздражения, и, следовательно, развивающейся сосудистой реакции складывается такое соотношение между тканью и кровью, которое ведет к возникновению воспалительной гиперемии и стаза и соответственно обуславливает интенсивность и характер нарушений обмена веществ.

- В 30-х годах XX века возникла физико-химическая теория воспаления *Г. Шаде*. Он изучил изменения в тканях, которые сопровождаются ацидозом, гиперкапнией, гиперioniей и т.д. Вот эти явления он и считал сутью воспаления.

- Следующая теория связана с именем американского ученого *В. Менкина*. Он открыл *медиаторы воспаления*. Из воспалительного экссудата были выделены более 10 биологически активных веществ, потому его теория называется биохимической. Каждому из этих веществ Менкин определил специфическую функцию. Так, например,

им был выделен «некрозин», вызывающий некроз ткани, «пиренхим» повышавший температуру тела, лейкотаксин - фактор хемотаксиса, притягивающий лейкоциты и т.д. Однако более поздние исследования показали, что медиаторы, выделенные Менкиным, были недостаточно хорошо очищены, поэтому большинство названий отпало, возникли другие представления о медиаторах.

- *Д.Е. Альперн* (1959) особое внимание уделял вопросу о единстве местного и общего в воспалении, о зависимости очага от реактивности организма. Им предложена *нервно-рефлекторная схема патогенеза* воспаления, в которой роль различных сосудисто-тканевых реакций предстает в их взаимосвязи под иницирующим и регулирующим влиянием нервной системы, ее рефлекторных механизмов с участием гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы.

Воспалительных болезней чрезвычайно много, они различны по тяжести, клиническим проявлениям.

Итак, воспаление - это местная реакция тканей на повреждение, которая характеризуется нарушением микроциркуляции, изменением реакции соединительной ткани и элементов системы крови. Реакция направлена на ограничение, локализацию очага повреждения, уничтожения повреждающего фактора и восстановление повреждающей ткани. Организм жертвует частью ради сохранения целого.

Причинами воспаления могут быть самые разнообразные факторы: механические повреждения, физические факторы, такие как гипертермия, ожоговая болезнь, дей-

ствие низких температур, химически повреждающие агенты, но главным фактором все же являются инфекционные агенты. Как правило, первично воспаление вызывается химическими, механическими, физическими факторами, а вторично присоединяется инфекция. Особое место занимает аллергическое воспаление, где повреждающим фактором является комплекс антиген-антитело.

### *Патогенез*

Несмотря на многообразие факторов, вызывающих воспалительную реакцию в ответ на повреждение - закономерности, которые происходят в тканях однотипно. Они представлены единством трех основных явлений:

1. Альтерация (повреждение)
2. Экссудация (нарушение микроциркуляции)
3. Проплиферация (восстановление поврежденных тканей).

Все эти явления взаимосвязаны, идут параллельно, поэтому мы говорим не о 3-х стадиях, а о 3-х явлениях.

*Альтерация.* Различают альтерацию первичную и вторичную. Первичная альтерация возникает в ответ на действие повреждающего фактора. Вторичная альтерация возникает в динамике воспалительного процесса и обусловлена в основном нарушениями кровообращения. Проявления альтерации:

- Нарушение биоэнергетических процессов в тканях. Отвечают на повреждение все элементы поврежденной ткани: микроциркуляторные единицы: артериолы, капилляры, вены, соединительная ткань - волокнистые

структуры и клетки соединительной ткани, тучные клетки, нервные клетки. Нарушение биоэнергетики в этом комплексе проявляются в снижении потребности в кислороде тканью, торможении тканевого дыхания. Повреждение митохондрий клеток является важнейшей предпосылкой для этих нарушений. В тканях преобладает гликолиз. В результате возникает дефицит АТФ, дефицит энергии. Преобладание гликолиза ведет к накоплению недоокисленных продуктов: молочной кислоты, возникает ацидоз. Развитие ацидоза в свою очередь приводит к нарушению активности ферментных систем, к дезорганизации метаболического процесса. Повреждение клеток носит летальный, необратимый характер.

- Нарушение транспортных систем в поврежденной ткани. Это связано с повреждением мембран, недостатком АТФ, необходимой для функционирования основной транспортной системы - калиево-натриевого насоса. Универсальным проявлением повреждения любой ткани всегда будет выход калия из клеток, и задержка в клетках натрия. С задержкой натрия в клетках связано еще одно тяжелое или летальное повреждение - задержка в клетках воды, то есть внутриклеточный отек. Выход калия ведет к углублению процесса дезорганизации метаболизма, стимулирует процессы образования биологически активных веществ - медиаторов.

- Повреждение мембран лизосом. При этом высвобождаются лизосомальные ферменты. Спектр действия лизосомальных ферментов чрезвычайно широк, фактически лизосомальные ферменты могут разрушать любые ор-

ганические субстраты. Поэтому при их высвобождении наблюдаются летальные повреждения клеток. Кроме этого лизосомальные ферменты, действуя на субстраты, образуют новые биологические активные вещества, токсические действующие на клетки, усиливающие воспалительную реакцию - это лизосомные флогогенные вещества. Медиаторы воспаления действуют в основном на микроциркуляторное русло. Большинство медиаторов дают сосудистые реакции. Образующиеся медиаторы влияют также и на подвижные клетки крови, о которых говорил Мечников, они стимулируют их выход из кровеносного русла в очаг воспаления, активируют хемотаксис. С этими эффектами и связана дальнейшая динамика воспалительного процесса. Проявления нарушения микроциркуляции можно отнести и к первичной альтерации и к вторичной альтерации. Медиаторов на сегодняшний момент известно огромное количество, поэтому они объединены в различные группы.

**Классификация медиаторов.** Медиаторы классифицируются по химическим особенностям, по времени действия (первого порядка - сразу в ответ на повреждение или более длительно отсроченные эффекты). Различают 3 группы медиаторов:

1. Локальные или местные медиаторы, то есть образующиеся в месте повреждения. Структуры поврежденных тканей являются источником местных локальных медиаторов.

2. Циркулирующие (колликвативные) медиаторы, синтезируются из неактивных предшественников.

3. Промежуточные медиаторы. Их источником являются лейкоциты, которые входят в очаг воспаления и высвобождают медиаторы.

**Локальные медиаторы.** Универсальным показателем повреждения любой ткани является дегрануляция тучных клеток соединительной ткани. Тучные клетки называют «биохимическими лабораториями» ткани, так как они содержат большое количество биохимически активных веществ. При повреждении происходит выброс этих веществ (дегрануляция). И главным медиатором, высвобождающимся при дегрануляции, является гистамин - локальный, местный медиатор. Эффекты гистамина: расширение сосудов микроциркуляторного русла, повышение проницаемости микрососудов. Вторым локальным медиатором - серотонин. Он тоже может выделяться из тучных клеток, но главным источником серотонина являются тромбоциты, из гранул тромбоцитов высвобождается серотонин. Эффекты серотонина не столь однозначны и меняются в зависимости от количества. В обычных физиологических условиях серотонин является вазоконстриктором, вызывает пролонгированный спазм сосудов, повышает тонус сосудов. В условиях воспалительного очага количество серотонина резко возрастает. В высоких концентрациях серотонин является вазодилататором, расширяет сосуды, повышает их проницаемость, причем повышение проницаемости в 100 раз более эффективно по сравнению с гистамином. Серотонин является также медиатором боли. Простагландины - их называют местными гормонами, модуляторами клеточных процессов. Это ко-

ротко живущий чрезвычайно химически активный класс. В воспаленной ткани резко увеличивается количество простагландинов класса E (E1, E2) которые обладают эффектом расширения сосудов и повышения проницаемости. Иногда образуются простагландины класса F, которые обладают противовоспалительным эффектом. Повреждение клеточных мембран, разрушение фосфолипидного слоя мембран ведут к образованию простагландинов. Непосредственным предшественником простагландинов является арахидоновая кислота. Кроме классов E и F в развитии воспалительной реакции большое значение имеет изменение равновесия в системе простагландин - простаглицалин - тромбоксан. Кроме простаглицалинов еще один класс медиаторов образуется при повреждении клеточных мембран из арахидоновой кислоты - это лейкотриены. Лейкотриены - это медиаторы, стимулирующие хемотаксис. Особенно активен лейкотриен B4.

*Циркулирующие (колликвативные) медиаторы.* Они образуются из неактивных белковых предшественников. К этим медиаторам относятся:

- Кинины (брадикинин и калидин). Они образуются из кининогенов под действием ферментов калликреинов. Брадикинин и калидин влияют на микроциркуляторное русло. Чрезвычайно высока активность этих медиаторов. У них короткий жизненный цикл, они разлагаются ферментами кининазами и только в поврежденной ткани мы видим высокие концентрации этих медиаторов. Они также способствуют расширению микрососудов, повышению проницаемости. Брадикинин является важнейшим медиа-

тором боли (при инфарктах миокарда играет ведущую роль в возникновении боли).

- Система комплемента - отдельные элементы этой системы по-разному влияют на развитие воспаления. Хемотаксическим эффектом обладают C3 и C5 компоненты. Кроме того, компоненты комплемента опосредованно влияют на проницаемость сосудистой стенки, и имеется взаимосвязь их с системой кининов.

- Система Хагемана. Фактор Хагемана относится к пусковому механизму коагуляции, свертывания крови. Фактор Хагемана при воспалении активизирует коагуляцию, кининогенез и систему комплемента, кроме того, он регулирует активность фибринолитической системы.

*Промежуточные медиаторы.* Приносятся в очаг воспаления лейкоцитами. В очаг воспаления поступают нейтрофилы (микрофаги), они высвобождают лизосомальные ферменты, простагландины. Медиаторы, которые выделяют моноциты объединены общим термином монокины. Они высвобождают также защитные белки: интерфероны, стимуляторы иммунной системы - интерлейкины. Лимфоциты высвобождают лимфокины.

*Эффекты медиаторов.* Медиаторы действуют на микроциркуляторное русло, изменение которого является центральным звеном в патогенезе. Наблюдается 6 реакций:

*Спазм сосудов.* Кратковременная реакция, которая переходит в фазу артериальной гиперемии, более длительную. *Гиперемия* - это усиленное кровенаполнение

ткани за счет увеличенного притока крови. Возрастает скорость кровотока, увеличивается давление в сосудах, повышается интенсивность обмена в капиллярах. Отсюда внешние признаки воспаления в этой фазе - покраснение, местный жар (повышение температуры), боль, вызванная действием медиаторов. Уже на этой стадии начинается формирование припухлости или воспалительного отека, потому что именно на фоне гиперемии начинается процесс экссудации. *Экссудация* - это выход жидкой части плазмы за пределы сосуда. Экссудат содержит большое количество белка, в связи с нарушением проницаемости сосуда. Экссудат сдавливает венулы и происходит смена артериальной гиперемии на венозную. Чем больше экссудата, тем более выражены явления венозного застоя. Венозная гиперемия постепенно переходит в венозный *стаз*. Именно в фазе венозной гиперемии происходят значительные изменения поврежденной ткани - так называемые явления вторичной альтерации. Любой венозный застой сопровождается гипоксией. Происходит переход на анаэробный процесс окисления - гликолиз, возникает ацидоз за счет недоокисленных продуктов, то есть те изменения, которые характерны для первичной альтерации. Но в отличие от первичной альтерации накопление кислых продуктов в фазу венозного застоя достигает колоссальных количеств. Концентрация водородных ионов может увеличиваться в 50 - 100 раз. Это явление называется *H-гипериония*. Наблюдается резко выраженный ацидоз (сдвиг до 6 - 5,8) а такой сдвиг рН уже непереносим клетками и они погибают. В центре очага воспаления возника-

ет некроз. При незначительном повышении концентрации водородных ионов (на периферии очага воспаления) не возникает летальных повреждений клеток, более того незначительный сдвиг рН стимулирует разрастание грануляционной ткани - образуется грануляционный вал на периферии, здоровая ткань ограничивается от поврежденной. Она богата фиксированными макрофагами, способна поглощать поврежденные клетки, токсины, очищая очаг. Второе проявление вторичной альтерации - *гиперосмия*, обусловленная усиленным катаболизмом, распадом тканей. Наблюдается распад белковых частиц, жиров, углеводов, наблюдается выброс калия из клеток, усиливается диссоциация солей. Все это создает высокую осмотическую концентрацию - гиперосмию. Третье проявление вторичной альтерации - *гиперонкия* - увеличение концентрации белков за счет распада ткани, экссудации плазменных белков из сосудов с нарушенной проницаемостью. Эти явления создают порочный круг, усиливая процесс экссудации. Белки как бы притягивают воду, а гиперосмия - повреждающий фактор, повышающий проницаемость стенки сосуда.

#### ***Изменение свойств форменных элементов крови.***

В фазе экссудации изменяются биологические свойства крови - увеличивается вязкость крови, кровоток замедляется, усиливаются процессы тромбообразования, наблюдается краевое стояние лейкоцитов. Лейкоциты выстраиваются вдоль сосудистой стенки, а затем наблюдается их миграция в очаг воспаления. Эритроциты приобретают способность к агрегации, образуя конгломераты. Агрега-



ция эритроцитов обусловлена рядом факторов: изменением спектра плазменных белков - выходят альбумины, повышением концентрации гамма-глобулинов, несущих антитела. Изменение белкового состава влияет на состояние мембран. Простагландины и другие медиаторы тоже изменяют состав мембран эритроцитов: повышается ригидность, изменяется поверхностное натяжение мембран эритроцитов, что усиливает их способность к агрегации. Тромбоциты приобретают способность к агрегации, но в отличие от эритроцитов, этот процесс идет на поверхности сосудистой стенки, в месте повреждения сосудистой стенки происходит адгезия тромбоцитов, агрегация и агглютинация тромба. Способствуют агглютинация тромбоцитов изменения сосудистой стенки, снижение тромборезистентности сосудистой стенки. В эндотелии сосудов синтезируется простациклин, который предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов. При воспалении происходит повреждение сосудистой стенки, и количество простациклина уменьшается, начинаются процессы адгезии и агглютинации тромбоцитов. Из тромбоцитов выделяются тромбоксаны, мощные стимуляторы процессов адгезии и агрегации. В нормальных условиях эта простациклин-тромбоксановая система уравновешена. При воспалении не происходит образования первичного, а затем вторичного тромба, что связано с активацией фактора Хагемана и возникновением коагуляции. Таким образом, в очаге воспаления идут множественные процессы тромбообразования.

*Защитное значение экссудации.* Экссудация способствует ограничению очага воспаления, препятствует

оттоку из очага воспаления токсинов, микробов, распавшихся тканей. В составе экссудата в поврежденную ткань выходят биологически активные вещества, медиаторы, которые способны нейтрализовать токсины, защитные белки, антитела, лейкоциты.

*Функции лейкоцитов в очаге воспаления.* Мечников определил, что важнейшим проявлением воспаления является фагоцитоз - функция нейтрофилов (микрофагов) и моноцитов (макрофагов). Он изучил 4 фазы фагоцитоза:

- фаза приближения: лейкоцит выходит из сосуда и приближается к объекту фагоцитоза (хемотаксис). Хемотаксис лейкоцита вызывают хемоаттрактанты - лейкотриены, компоненты системы комплемента, простагландины;
- фаза прилипания (контактная);
- фаза погружения: происходит обволакивание и погружение объекта внутрь фагоцита. Образуется особая вакуоль, где скапливаются лизосомы;
- фаза переваривания.

Результатом этого внутриклеточного переваривания может быть 2 варианта исхода:

1. Адекватное дозированное освобождение лизосомальных ферментов - ведет к разрушению только объекта фагоцитоза, а сам фагоцит остается интактным.

2. Чрезмерное выделение лизосомальных ферментов, что ведет к разрушению, как объекта фагоцитоза, так и самого фагоцита.

Внутриклеточное переваривание называется эндоцитозом. Экзоцитоз же отличается от эндоцитоза второй фа-

зой: лизосомы устремляются к месту контакта мембраны клетки и объекта фагоцитоза, происходит выброс ферментов наружу и переваривание. При экзоцитозе также может быть дозированное адекватное выделение лизосомальных ферментов, когда фагоцит не повреждается, при этом, как правило, деструкции подвергаются окружающие клетки. Именно поэтому важны процессы самоограничения места действия фагоцитов. К таким механизмам относятся факторы, ограничивающие хемотаксис фагоцитов - например, лимфокины.

*Проллиферативные явления при воспалении.* Сохранность кровообращения в пограничных зонах, где имело место частичное повреждение тканей, обуславливает приток крови к очагу воспаления и развитие мононуклеарной экссудации, при которой в очаг воспаления проникают моноциты-макрофаги и лимфоциты. Насыщенность этих клеток медиаторами воспаления с различными функциональными свойствами должна довести активность всего комплекса защитных реакций до уровня, необходимого для ликвидации последствий повреждения. Балансирование на уровне адекватности ответа представляет собой сложную задачу для макроорганизма. При недостаточности защитных механизмов воспаления процесс затягивается и рискует перейти в хронический. Однако не менее редкими являются ситуации избыточных реакций, которые могут привести к вторичной альтерации и расширению масштабов повреждения. Немаловажную роль в этом могут сыграть фагоциты и иммуноциты. При оптимальном развитии процесса воспаления в ходе мононук-

леарной экссудации происходит очистка очага от некротических масс, начинается восстановление кровообращения и активация пролиферативных процессов. Другими словами начинается формирование пролиферативной стадии. Этому способствует выделение в очаг воспаления монокинов, стимулирующих деление, наличие свободных от клеток пространств и снижение ингибирующего влияния кейлонов. В ходе пролиферации происходит восполнение дефекта клетками и межклеточными структурами. При этом, если паренхима органа способна к регенерации, возможно полное структурное и функциональное восстановление органа. Там, где паренхиматозные клетки не способны к пролиферации, идет заполнение дефекта соединительно-тканевыми элементами. Морфологически это может проявиться в формировании рубцовых изменений.

*Биологическое значение воспаления.* Согласно современным представлениям, воспаление является патологическим процессом, в котором имеются элементы, как повреждения, так и защиты. Развиваясь филогенетически, как приспособительно-защитная реакция, она сохраняет эти свойства в целостном организме. Защитной реакцией при воспалении является фагоцитоз, а также активация иммунной системы, в частности плазматических клеток, которые являются продуцентами антител. Блокирование кровеносных и лимфатических путей также имеет защитное значение, так как из очага воспаления ограничивается всасывание токсинов и продуктов распада тканей. Важное значение придается возникновению демаркации на границе с омертвевшими тканями. Это приводит либо к изоля-

ции омертвевшего очага с помощью грануляционной ткани, либо к отторжению его от живой части органа. Защитное значение имеют некоторые биохимические сдвиги, как в самом воспалительном очаге, так и в целостном организме. Однако, воспаление, являясь филогенетическим защитно-приспособительной реакцией, включает и элементы повреждения, наносящие ущерб организму. Причем то, что должно иметь защитный характер, может приобрести и противоположное, вредное значение. Например, экссудация с одной стороны приводит к ускорению завершения воспалительного процесса, так как с экссудатом к очагу повреждения подходят лейкоциты, ферменты, но с другой стороны этот экссудат может распространиться и на другие ткани и вызвать там развитие воспалительного процесса. При гиперергии, т.е. чрезмерной реакции тканей на болезнетворный фактор, может развиваться некроз значительной территории органа, что приведет к состоянию, несовместимому с деятельностью этого органа, системы и организма в целом.

Таким образом, воспаление является единством противоположностей, скрывая в себе две стороны одного и того же процесса. Дело науки и таланта врача разделить, что есть результат повреждения, а что - противодействие организма данному повреждению.

## *Лекция № 7*

### **Проявления воспаления на уровне целостного организма. Лихорадка, механизмы ее развития и биологическая роль. Понятие об инфекционном процессе. Фармакотерапия инфекционного процесса**

На предыдущей лекции Вы познакомились с таким типовым патологическим процессом как воспаление, узнали о компонентах и механизмах развития воспалительных реакций.

Несмотря на то, что воспаление представляет собой местную защитно-приспособительную реакцию организма на повреждение, у высших животных имеются эволюционно сформированные и закрепленные реакции целостного организма на наличие очага воспаления. Подобные реакции получили название «ответ острой фазы» (ООФ). Появление данной формы ответа организма обусловлено тесной взаимосвязью местных и общих проявлений воспаления.

#### ***Общая характеристика «ответа острой фазы».***

Считается, что ответ острой фазы направлен на поддержание процессов, обеспечивающих развитие воспаления и повышение эффективности его механизмов. Наряду с этим могут происходить некоторые реактивные патологические изменения в организме, являющиеся следствием деструктивных процессов, происходящих в очаге воспаления.

Патогенез ООФ тесно связан с патогенезом воспаления. Как вы помните, эффекты воспаления связаны с дей-

ствием медиаторов воспаления. Среди этих медиаторов ведущее значение имеют цитокины, источником которых при воспалении в основном являются стимулированные моноциты и макрофаги. Наиболее изученными из них являются интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей (ФНО-а). Оказалось, что действие цитокинов, помимо местных эффектов (изменение сосудистой проницаемости, адгезии и эмиграции лейкоцитов, стимуляция фагоцитарной активности лейкоцитов, стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток), вызывает и общее действие (лихорадка, сонливость, анорексия, стимуляция гепатоцитов к усиленному синтезу белков острой фазы, активация системы крови и др.), что и является ООФ. Эти же медиаторы вызывают тканевую деструкцию и выход в кровоток ряда продуктов, сопровождающих воспаление.

Рассмотрим некоторые из системных проявлений воспаления на уровне целостного организма.

**Л и х о р а д к а** - защитно-приспособительное повышение температуры тела, представляет собой одно из наиболее часто встречающихся проявлений воспаления. Она возникает под воздействием веществ, повышающих температуру тела - пирогенов. Пирогены бывают эндогенного и экзогенного происхождения. Пирогены эндогенного происхождения, влияя на функционирование гипоталамического центра терморегуляции, способствуют повышению температуры тела. Эволюционно лихорадка возникла у гомойотермных животных как защитно-приспособительная реакция, направленная на повышение эффективности местных механизмов воспаления. При

безлихорадочном течении воспаления, либо при искусственном снижении при помощи антипиретиков, процесс воспаления затягивается во времени и повышается вероятность перехода острого воспаления в хроническое. Более подробно механизмы развития лихорадки мы разберем ниже.

**Л е й к о ц и т о з** - повышение числа лейкоцитов в единице объема крови выше нормальных значений (в норме содержание лейкоцитов составляет  $4 - 9 \times 10^9 /л$ ). Он обусловлен реакцией кроветворной ткани на наличие очага воспаления. При этом имеет место как дополнительный выброс лейкоцитов из депо, так и стимуляция лейкопоэза. При интенсивном формировании процессов воспаления большая часть суточной продукции лейкоцитов направляется в воспалительный очаг. Вид развивающегося при воспалении лейкоцитоза зависит от этиологического фактора воспаления и течения процесса. Чаще других при воспалении встречается нейтрофильный лейкоцитоз, свидетельствующий об адекватном реагировании кроветворной ткани на воспаление.

*Механизм воспалительного лейкоцитоза.* Усиленное поступление лейкоцитов из кроветворной ткани в кровь обеспечивается рефлекторным ускорением кровотока в костном мозге. Активация кроветворения при воспалении обусловлена усиленной выработкой стимулированными лейкоцитами воспалительного очага гемопоэтических факторов - различных классов интерлейкинов, колоние-стимулирующих факторов. Лейкоцитоз обнаруживается в том случае, когда количество поступивших из костного

мозга в кровь лейкоцитов превышает число иммигрировавших в очаг воспаления. Усиливается хемотаксис нейтрофилов и активируется образование этими клетками лактоферрина. Последний связывает в крови железо, снижая его концентрацию. Это имеет защитное значение, т.к. железо является ростовым фактором для ряда микроорганизмов и даже для некоторых опухолевых клеток. Динамические изменения содержания лейкоцитов в крови во времени позволяют судить о стадии развивающегося процесса и прогнозировать исходы.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) бывает повышена при воспалении (ее нормальное значение 5 - 15 мм/час). Это объясняется изменением ряда физико-химических свойств клеток крови и плазмы: заряда на мембранах эритроцитов, реологических характеристик крови. Конкретный механизм увеличения СОЭ связан с относительным ростом глобулинов плазмы (прежде всего гамма-фракции) по отношению к альбуминам. Это происходит вследствие:

- 1) активации иммунной системы и увеличенной продукции иммуноглобулинов;
- 2) преимущественной потери при экссудации альбуминов;
- 3) усиленного синтеза гепатоцитами белков острой фазы, уменьшающих концентрацию альбуминов плазмы.

Поскольку преобладание электропозитивных глобулинов уменьшает отрицательный заряд эритроцитов (и их взаимное отталкивание), происходит агглютинация эритроцитов и усиленное осаждение под действием гравитации.

В печени происходит усиление *синтеза белков острой фазы* и их выделение в кровь. К ним относятся: С-реактивный белок (СРБ), гаптоглобин, компоненты комплемента, церулоплазмин, фибриноген и др. С-реактивный белок специфически связывается с широким кругом веществ, образующихся при повреждении клеток тканей и микробов. В таком виде он может активировать комплемент, усиливать фагоцитоз, а иногда и воспаление. Гаптоглобин - гликопротеин, взаимодействует с гемоглобином (например, при гемолизе) с образованием комплекса, обладающего пероксидазной активностью. Комплекс фагоцитируется и разрушается в клетках системы фиксированных макрофагов с высвобождением молекул железа, которые с помощью трансферритина крови переносятся в костный мозг. Церулоплазмин блокирует свободнорадикальное окисление. Комплемент - система сывороточных белков (альфа, бета - преимущественно, гамма-глобулинов) которые биологически инертны, однако при активации комплексом антиген-антитело приобретают функции энзимов и играют выраженную роль (защитную или деструктивную) в иммунном цитолизе. Различают два пути активации комплемента: классический и альтернативный. Классический путь активируется комплексом антиген + антитело, причем процесс весьма многоступенчатый (включает как минимум 4 фазы с активацией промежуточных энзимов и блокадой ингибиторов). Альтернативный путь активации комплемента является важнейшим механизмом противоинфекционной защиты и активируется бактериальными полисахаридами. Он включается бы-



стро и без участия иммунных механизмов. Усиление свертывания крови во время ООФ обусловлено действием катехоламинов. Еще в 1927 г. В. Кеннон отметил, что при состояниях, протекающих с возбуждением симпатического отдела вегетативной нервной системы, свертывание крови ускоряется. При этом развитие гиперкоагуляции во время активации симпатической нервной системы обусловлено действием адреналина и норадреналина. Катехоламины вызывают депрессию противосвертывающей системы крови благодаря активации факторов свертывания (высвобождение стенками сосудов тромбопластина, активация фактора Хагемана, повышение активности фосфолипаз), торможению противосвертывающих механизмов (ингибирование тромбомодулина, торможение синтеза гепарина) и спазму сосудов, что изменяет агрегатное состояние крови.

Все эти показатели помогают в диагностике воспалительных процессов в организме, особенно в тех случаях, когда сам очаг воспаления локализуется в глубоко расположенных тканях и недоступен непосредственному осмотру.

*Лихорадка* представляет собой защитно-приспособительную реакцию организма, которая возникает в организме при действии пирогенных веществ и проявляется в повышении температуры тела вследствие перестройки механизмов терморегуляции. Эта реакция присуща только высшим теплокровным животным и человеку, и представляет по своей сути «саморазогревание» организма, которое наблюдается при самых разнообразных болез-

нях, но имеет в своей основе единый патофизиологический механизм.

Побудительным стимулом для возникновения лихорадки является появление в организме веществ, именуемых пирогенами. По своей химической природе они могут быть простыми и сложными белками, высокомолекулярными липополисахаридами, полисахаридами и соединениями другой структуры.

*Пирогены* можно разделить на две группы: экзогенные и эндогенные. В свою очередь среди экзогенных пирогенов выделяют инфекционные и неинфекционные. Источниками инфекционных пирогенов являются патогенные вирусы, бактерии, паразиты, составные части которых или продукты их жизнедеятельности, могут оказывать пирогенный эффект. В роли неинфекционных экзогенных пирогенов могут выступать попадающие в организм чужеродные белки и другие высокомолекулярные соединения, например, лечебные и профилактические сыворотки, компоненты переливаемой крови, яды и секреты земноводных, пресмыкающихся, членистоногих (лягушек, змей, пауков, насекомых и т.п.). Считается, что действие экзогенных пирогенов опосредуется через эндогенные пирогены (доказывается немедленной лихорадкой при введении в супраоптическую область гипоталамуса эндогенных пирогенов и отсутствия таковой при введении большинства - кроме яда скорпиона - латароксина и ДДТ, непосредственно блокирующих кальциевые каналы преоптической области гипоталамуса - экзогенных пирогенов).

К эндогенным пирогенам относятся собственные высокомолекулярные соединения организма, которые могут освободиться при цитолизе (мощным воздействием обладают лейкоцитарные пирогены), травматических, ожоговых, лучевых и других повреждениях тканей. Эндогенный пироген выделяется отдельными видами опухолей (лимфогрануломатоз, монобластный лейкоз, гипернефрома и др.). Предполагается, что непосредственное влияние на центры терморегуляции оказывают, так называемые, **вторичные** или лейкоцитарные пирогены, которые образуются в лейкоцитах после фагоцитирования ими первичных пирогенов. К вторичным пирогенам относятся такие вещества как интерлейкины-1 и -6, фактор некроза опухолей и др. Синтез лейкоцитарных пирогенов закодирован в лейкоцитах генетически в ответ на попадание в них первичных пирогенов. В настоящее время используются искусственные пирогены, которые в минимальных дозах способны сформировать выраженную лихорадку (хорошо очищенные от токсинов бактериальные первичные пирогены - например, пирогенал).

Повышение температуры при лихорадке происходит из-за того, что терморегуляторный центр (передний гипоталамус) реагирует на действие вторичных эндогенных пирогенов и меняет соотношение процессов теплопродукции и теплоотдачи, переводя их на новый функциональный уровень (меняется установочная точка терморегуляции); при этом в зависимости от стадии лихорадки формируется положительный или отрицательный тепловой баланс, либо устанавливается тепловое равновесие. Существенно, что

на гипоталамические нейроны установочной точки действуют не сами вторичные пирогены, а медиаторы их эффекта - к ним относятся простагландины и лейкотриены. Забегая вперед, поясню, что действие таких известных жаропонижающих веществ как аспирин и салицилаты как раз, основано на способности их, блокировать синтез простагландинов и лейкотриенов. Напомню, что теплопродукция организма осуществляется за счет сократительного (дрожь, фазическая и тоническая активность, сокращения гладкой мускулатуры) и несократительного (расщепление питательных веществ, электрогенез, расщепление АТФ и др.) термогенеза. Теплоотдача осуществляется посредством конвекции, излучения, испарения и кондукции.

Выделяют *три стадии лихорадки*: подъема (st. incrementum), стояния (st. fastigium) и падения (st. decrementum) температуры.

Подъем температуры при лихорадке может происходить быстро - в течение нескольких десятков минут (возникает озноб), или медленно - на протяжении нескольких дней или недель. В эту фазу теплообразование усиливается на 20 - 30 %, при уменьшении теплоотдачи на 10 - 15 %. Продолжительность стояния температуры также чрезвычайно вариабельна - от нескольких часов до нескольких лет. В эту фазу теплопродукция повышена в среднем на 10 - 15 %, но на такую же величину увеличена и теплоотдача (равновесие теплового баланса тела). Падение температуры может быть литическим, т.е. медленным и плавным на протяжении определенного вре-

менного промежутка, и критическим - резким. Критическое падение температуры чревато осложнениями в деятельности различных функциональных систем организма, например, сердечно-сосудистой. В эту фазу теплоотдача существенно превышает теплопродукцию.

По степени максимального подъема температуры различают следующие виды лихорадок:

- с л а б у ю (субфебрильную) - до 38,0 градусов;
- у м е р е н н у ю (фебрильную)-38,0-39,0градусов;
- в ы с о к у ю (пиретическую) - 39,0 - 41,0 градус;
- о ч е н ь в ы с о к у ю (гиперпиретическую) - выше 41,0 градуса.

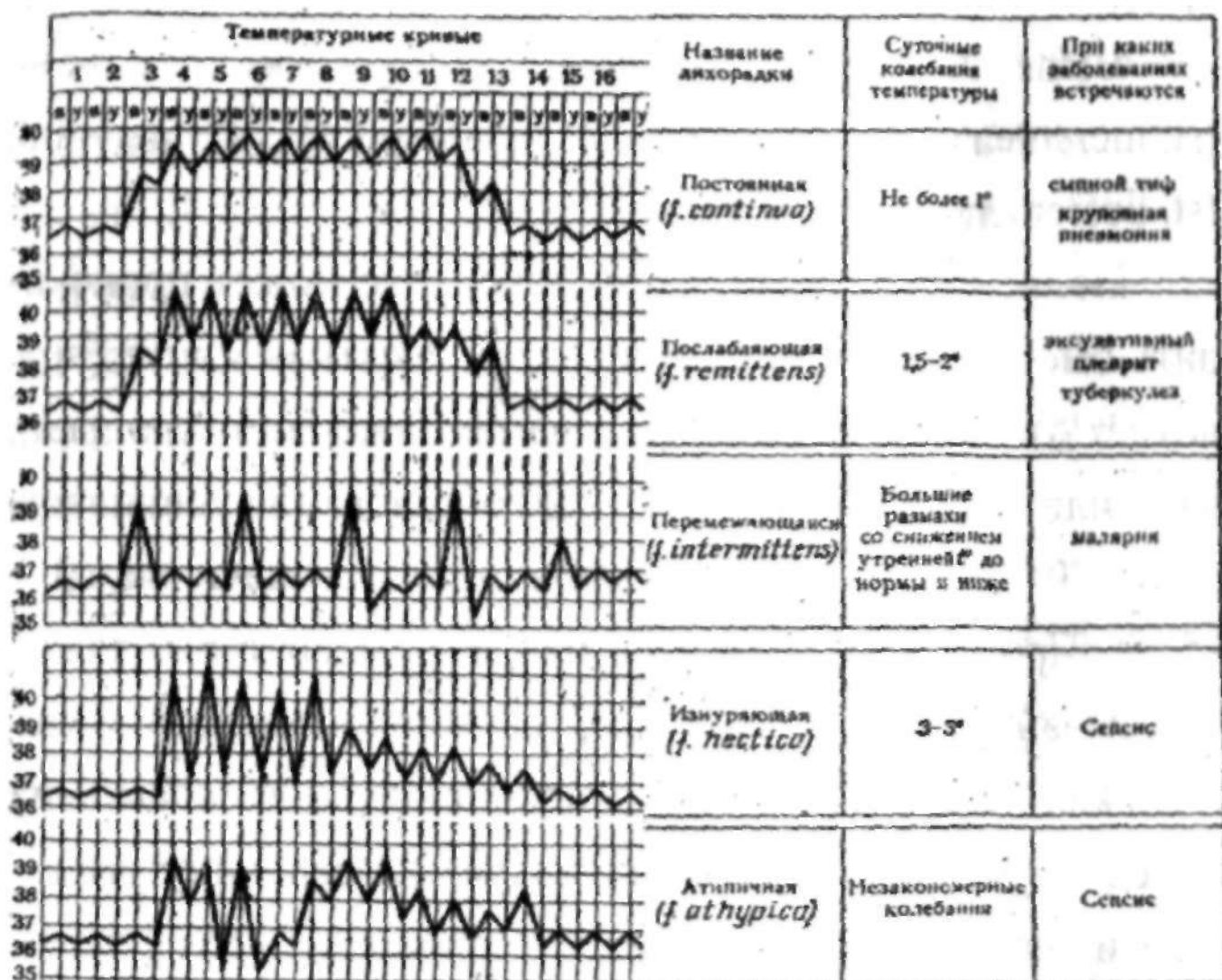


Рис. 3. Типы лихорадочных кривых.

При лихорадке имеют место суточные колебания температур. Минимальная температура наблюдается в утренние часы (около 6 часов), максимальная - вечером (около 18 часов). Природа этиологического воздействия, реактивность организма, возраст человека и ряд других факторов оказывают влияние на течение и характер лихорадки, при этом могут наблюдаться различные типы температурных кривых, что имеет определенное диагностическое значение. Выделяют следующие типы температурных кривых:

- **п о с т о я н н а я** лихорадка (*f. continua*), при которой размах суточных колебаний не превышает 1 градус, подъем температуры не высокий, но и не достигает нормальных значений. Эта лихорадка наблюдается при крупозной пневмонии, брюшном и сыпном тифе и др. заболеваниях;

- **п о с л а б л я ю щ а я** (*f. remittens*)- суточные колебания температуры составляют 1 - 2 градуса, но снижения ее до нормы (в утренние часы) не происходит. Характерна для большинства вирусных инфекций, пневмоний различного генеза, туберкулеза и некоторых хронических инфекций;

- **п е р е м е ж а ю щ а я с я** (*f. intermittens*)- с большими размахами суточных температур, при этом утренняя температура может снижаться до нормы или даже опускаться ниже ее. Это бывает при малярии, туберкулезе, гнойной инфекции, лимфоме.

- **и з н у р я ю щ а я** (*f. hectica*) лихорадка, при которой суточные размахи превышают 3-5 градусов, а верхние

значения достигают 41 градуса; типична для тяжелых инфекционных заболеваний, которые сопровождаются развитием сепсиса.

Встречаются и другие типы лихорадок, например, *извращенная* (ночные значения превышают дневные значения), *возвратная* (чередование лихорадочных и безлихорадочных периодов - возвратный тиф, лимфогранулезоз), *атипичная* (несколько размахов в течение суток с полным нарушением циркадного ритма). Течение лихорадки, типы температурных кривых могут сильно варьировать при прочих равных условиях в зависимости от применяемого лечения.

### ***Изменения в органах и системах при лихорадке. Биологическое значение лихорадки.***

Этиологические факторы, вызвавшие лихорадку, обладают, помимо пирогенных, рядом других патогенных свойств. Наблюдающийся комплекс нарушений, состоят не только из терморегуляторных реакций, но и из изменений интенсивности окислительных процессов, отклонений в обмене белков, жиров и углеводов, функциональной активности различных систем и органов, что сопровождается, как правило, неприятными субъективными ощущениями и внутренним дискомфортом. Все это в совокупности способствовало укоренению преувеличенных и неверных представлений о вредоносном действии лихорадки.

Следует осознавать, что лихорадка формировалась в процессе эволюции у высших теплокровных животных как защитно-приспособительная реакция. При этом, обладая определенным защитным потенциалом,

она, как и любой другой типичный патологический процесс, например, воспаление, при некоторых условиях способна оказать отрицательное влияние на организм. И, тем не менее, в совокупности эффектов, наблюдающихся при лихорадке, ведущим является положительный компонент.

Саморазогревание организма, сопровождающееся повышением температуры, в течении ряда заболеваний, в особенности инфекционной природы, способствуют повышению эффективности борьбы с патогенным фактором (ликвидации последствий его влияния).

При лихорадке:

- снижается способность ряда патогенных микроорганизмов (например, кокков, спирохет, вирусов) к размножению, возрастает выработка ферментов, участвующих в подавлении репродукции вирусов;
- уменьшается резистентность некоторых бактерий (например, туберкулезной палочки) к действию лекарственных препаратов;
- повышается функциональная активность клеток различных органов из-за температурной стимуляции обменных процессов;
- возрастает барьерная и антитоксическая функции печени;
- увеличивается диурез, что способствует выделению токсинов и, следовательно, детоксикации организма;
- активизируется иммунобиологическая защита организма, повышается выработка антител;

стимулируется деятельность неспецифических защитных механизмов организма: возрастает фагоцитарная



активность лейкоцитов и фиксированных макрофагов, увеличивается выработка интерферона и других неспецифических гуморальных факторов;

Реальное отрицательное значение лихорадки состоит в следующем:

- иногда субъективно тяжело переносится высокая температура при индивидуальной повышенной чувствительности к ней. Следует отметить, что ряд авторов считают, что объективные и субъективные симптомы ухудшения состояния пациента обусловлены действием не самой высокой температуры, а интоксикацией, которая при этом, как правило, имеет место;

- высокая температура предъявляет дополнительные повышенные требования к функционированию ряда органов и систем, в особенности, к сердечно-сосудистой системе. Это может привести к декомпенсации функций этих систем, в особенности, если до этого имели место какие-либо патологические изменения;

- гиперпиретическая лихорадка сама по себе может привести к серьезным функциональным нарушениям на уровне целостного организма;

- критическое падение температуры в третьем периоде может вызвать коллапс.

Таким образом, отдавая должное положительному воздействию лихорадки на течение воспаления, не следует упускать из вида ее возможные отрицательные эффекты и учитывать их при ведении лихорадящих больных.

### *Особенности работы органов и систем при лихорадке*

Изменения в сердечно-сосудистой системе, как правило, отслеживаются по правилу Либермейстера - подъем температуры на 1 градус - влечет повышение ЧСС на 8-10 уд/мин. Имеет место повышение тонуса симпатических нервов. Дыхание сначала урежается, затем учащается в 2-3 раза. Пищеварение - уменьшается секреция слюны (сухой, обложенный язык) количество желудочного сока уменьшается. В эндокринной системе - признаки гиперкортицизма; ЦНС - торможение, бессоница, утомляемость и др. Дыхательный коэффициент увеличивается вследствие увеличения катаболизма белков.

### *Отличия лихорадки и гипертермии*

Гипертермия по механизму возникновения противоположна лихорадке. Лихорадка создается самим организмом, гипертермия - вопреки ему (т.е. неадекватно действующим факторам среды). Причины гипертермии различны: пассивные (перегревание) и активные (разобщение окисления и фосфорилирования, тепловой укол) и др.

### *Использование лихорадки в лечебных целях*

В качестве исторического факта можно назвать многочисленные попытки использования лихорадки для лечения ряда заболеваний, в основном инфекционной природы. Например, для лечения сифилиса больных заражали малярией - во время гиперпиретических кризов происходила массовая гибель бледных спирохет.

*Инфекционный процесс. Роль реактивности, специфических и неспецифических факторов защиты в развитии инфекционного процесса.*

**И н ф е к ц и о н н ы й п р о ц е с с** - это типовой патологический процесс, который лежит в основе развития инфекционных заболеваний. Он представляет собой закономерно возникающую в организме совокупность реакций (биохимических, клеточных, иммунологических, структурно-функциональных и т.п.) в ответ на повреждающее действие патогенных микроорганизмов. Инфекционный процесс является эволюционно сложившейся формой взаимодействия макро- и микроорганизмов.

Инфекционные болезни вызываются многочисленными микроорганизмами, обладающими важнейшим отличительным свойством - патогенностью. Ими могут быть:

- бактерии;
- простейшие;
- вирусы;
- риккетсии;
- спирохеты;
- низшие грибы;

Патогенность позволяет этим микроорганизмам проникать в организм хозяина и, размножаясь там, наносить ему повреждение. К факторам патогенности относят:

- механизмы распространения и проникновения: ферменты (гиалуронидаза и др.), жгутики холерного вибриона, ундулирующая мембрана спирохет и т.д.;
- вещества, предохраняющие микроорганизмы от воздействия защитных механизмов макроорганизма, например, капсулярные вещества и другие соединения, угнетающие фагоцитоз на различных стадиях;
- токсины - вещества, оказывающие непосредствен-

ное повреждающее действие на организм. При этом *экзотоксины* активно выделяются микроорганизмами, а *эндотоксины* высвобождаются при их гибели и разрушении.

Характер развивающегося инфекционного процесса предопределяется:

- 1) типом и свойствами возбудителя;
- 2) количеством микробов, попавших в организм;
- 3) реактивностью макроорганизма.

Возбудители инфекционных болезней проникают в организм человека через барьерные входные ворота (при малярии, сыпном тифе, лейшманиозе через кожные покровы; через слизистые оболочки дыхательных путей при гриппе, кори, скарлатине или половых органов при гонорее или сифилисе). Помимо этого инфицирование может происходить в случаях нарушений барьеров - при укусах насекомых и животных, травмах, инъекциях, хирургических вмешательствах.

Однако, одного внедрения возбудителя для развития инфекционного процесса мало. Болезнь развивается при восприимчивости человека к данной инфекции. Помимо биологических (патогенность возбудителя, реактивность больного), большое значение имеют и социально-экономические (быт, питание, условия жизни и труда, медицинская помощь и др.), природно-климатические (время года, погодные условия) и др.

Большинству инфекционных заболеваний свойственна цикличность - определенная последовательность развития, нарастания и убывания симптомов болезни.

Период от момента проникновения инфекционного агента в организм до появления первых клинических симптомов называется инкубационным (I). В это время происходит размножение микробов и избирательное накопление их в отдельных органах. В этот же период начинается мобилизация защитных сил макроорганизма.

Продромальный (II) период начинается с появления неспецифических признаков недомогания (головные, мышечные, суставные боли, внутренний дискомфорт, лихорадка и т.п.). В этот период нарастает степень патогенного влияния возбудителя и снижена эффективная защита макроорганизма.

На месте входных ворот может развиваться воспалительная реакция. Изменения могут сформироваться по путям распространения микробов (лимфатическим или кровеносным сосудам, периневрально). Идет мобилизация иммунной системы и формирование механизмов ее ответа. Поскольку микробная инвазия является событием чрезвычайным для макроорганизма, то происходит активация ЦНС, эндокринной и симпатoadреналовой систем, запускающая неспецифические механизмы защиты и адаптации, стресс-реакцию.

Главные события развиваются в период основных проявлений (III), который характеризуется появлением типичных для данного заболевания симптомов. Этот период является отражением воздействия специфических патогенных свойств возбудителя на макроорганизм и его ответных специфических и неспецифических механизмов защиты на фоне недостаточности адаптивных механизмов.

В события вовлекаются все системы организма. При этом помимо запуска неспецифических и специфических механизмов защиты, стресс-реакции, происходит перестройка деятельности различных органов и систем, которая сводится к усилению функций одних и ограничению функциональной активности других. Каждая инфекция вызывает специфичные для нее структурно-функциональные изменения.

Существенное место в защите макроорганизма играет иммунная система, которая, в конечном итоге, должна привести к полной ликвидации возбудителя и нейтрализации его патогенных факторов. Однако, в ходе инфекционного процесса в ответных реакциях иммунной системы могут наблюдаться различные отклонения:

- иммунодефициты - первичные - генетически обусловленные, вторичные - приобретенные. Последние, как правило, преходящи. Исключение составляют ситуации, при которых вирусы поражают непосредственно клетки иммунной системы (СПИД);

- аллергические реакции, которые чаще относятся по Джеллу и Кумбсу к иммунокомплексным (3 тип);

- аутоиммунные реакции, возникновение которых может произойти из-за изменения антигенных структур самого макроорганизма, перекрестных реакций между антигенами микро- и макроорганизма или по другим механизмам.

Кровеносная система реагирует перераспределением кровотока, снижением ударного выброса при увеличенной ЧСС; дыхательная - усилением функции (тахипное), ко-

торое может смениться ее угнетением (диспноэ), повышается антитоксическая активность печени и выделительной системы, возможно развитие дисфункции желудочно-кишечного тракта.

В целом инфекционный процесс является комплексным типовым патологическим процессом, компонентами которого являются лихорадка, воспаление, нарушения углеводного, белкового и жирового обменов, водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, гипоксия.

Период угасания болезни (IV) (ранний реконвалесцентный период) характеризуется постепенным исчезновением основных симптомов. Однако, в этот период наблюдаются общая слабость, быстрая утомляемость больных. Нередко отмечаются колебания температуры, потливость.

При благоприятном течении болезни наступает период выздоровления (V) - (реконвалесценция), в ходе которого происходит постепенное исчезновение признаков болезни. Это сопровождается удалением из организма возбудителя и ликвидацией структурно-функциональных нарушений. Благодаря формированию иммунитета обеспечивается невосприимчивость организма к данной инфекции при повторном заражении. Однако, напряженность этого иммунитета бывает выражена различно, например, при кори и оспе он практически пожизненный, а при дизентерии длительность иммунной невосприимчивости невелика.

Выздоровление часто бывает неполным, так как отмечаются остаточные (резидуальные) явления. В отдель-

ных случаях больной после выздоровления может остаться бактериовыделителем, а при ряде инфекций (бруцеллез, вирусный гепатит, дизентерия) острая форма может перейти в хроническую. При брюшном тифе, малярии часто наблюдаются возвраты болезни - рецидивы, во время которых вновь появляются все признаки болезни. При тяжелом течении заболевания может наступить смерть. Летальность при инфекционных заболеваниях, т.е. процент умерших от общего числа больных данной болезнью сейчас резко уменьшилась и доходит при многих из них почти до нуля. Однако, при некоторых инфекциях (чума, столбняк, ботулизм, менингококковая инфекция) летальность остается высокой, достигая 30 - 50 %; к сожалению, существуют инфекционные заболевания, практически 100% заканчивающиеся смертью больного (бешенство, СПИД).

*Защитно-приспособительные механизмы при инфекционных процессах.* Проникновение возбудителя заболевания в организм вызывает в нем комплекс защитно-приспособительных реакций, которые могут быть, прежде всего, разделены на две группы:

- неспецифические механизмы защиты - включающиеся при контакте с любым или многими возбудителями;
- специфические механизмы защиты - направленные против определенного вида возбудителя.

*Неспецифические механизмы* выступают в роли первого и раннего барьера на пути внедряющегося возбудителя. К ним относятся:



- барьерные функции кожи и слизистых. Многие возбудители могут проникнуть через кожу и слизистые только после их повреждения. В слизистых противостоянию помогают мерцательный эпителий бронхов, щеточная кайма слизистой кишечника. Так, механическая задержка посторонних микроструктур на уровне эпителиального покрова слизистых обусловлена «смывающим» действием нормальных секретов, обволакиванием слизи (например, носовой), слущиванием эпителия, образованием мочи с «вымыванием» вредоносных агентов, выбросом их при кашле, рвоте и т.д. Бактерицидность кожи обусловлена антагонистической деятельностью т.н. нормальной микрофлоры (белые стафилококки, микрококки, дифтероиды, кишечные стрептококки, кислотоустойчивые бактерии и др.). На бактерицидную активность нормальной микрофлоры влияют питательные для них вещества (себум, пот, кислая реакция (нормальная кожа имеет кислую реакцию с рН 3 - 5), температура и влажность (чем они выше, тем богаче микрофлора). Наряду с бактерицидностью кожи и слизистых, обусловленной антагонистическим действием нормальной микрофлоры, важными механизмами пассивной резистентности следует считать кислотность желудочного сока (рН ниже 3), вагины взрослой женщины (рН 4 - 4,5), что также препятствует росту и размножению большинства патогенных микроорганизмов.

- лимфоузлы и скопления лимфоидной ткани составляют как бы вторую оборонительную линию и задерживают большинство микроорганизмов, если они прорвались через кожу и слизистые;

- гуморальные механизмы неспецифической резистентности тем или иным образом способствуют инактивации микроорганизмов. К неспецифическим механизмам можно отнести фагоцитоз, гуморальные факторы неспецифической резистентности (естественные антитела - находятся в организме до поступления антигена, лизоцим, комплемент, система пропердина, бетта-лизины, лейкины, интерфероны и др.).

- среди клеточных механизмов защиты главная роль принадлежит фагоцитам: гранулоцитам и макрофагам;

- рефлекторные реакции (кашель, рвота и т.п.) способствуют механическому удалению возбудителя из организма;

- в неспецифические механизмы защиты вовлекаются практически все системы организма: изменяется нейро-эндокринная регуляция, перераспределяется кровоток, усиливается функция выделительных органов, активируется антитоксическая функция печени.

*Специфические* механизмы защиты предполагают подключение работы иммунной системы. Как правило, на антигенные детерминанты микроорганизмов формируется поликлональный ответ. На микроорганизмы, которые паразитируют внеклеточно, развивается гуморальный иммунитет, на внутриклеточных паразитов формируется клеточный иммунитет. Экзотоксины нейтрализуются антитоксинами.

Повышение сопротивляемости и невосприимчивости к возбудителям инфекционных болезней может быть достигнуто иммуно-, вакцинно- и гормонотерапией. Перспективно использование биостимуляторов и адаптогенов.

## ***Принципы терапии воспаления и инфекционных процессов***

Терапия воспаления предполагает комплексные подходы, и осуществляется как путем местных воздействий на очаг воспаления, так и в целом на организм. Этиотропное лечение должно быть направлено на причину вызвавшую воспаление. А поскольку трудно представить воспаление, развивающееся без первичного или вторичного инфицирования, то здесь могут быть использованы антибиотики, сульфаниламиды, различные противомикробные средства, действующие как местно, так и во всем организме. При этом надо учитывать, что формирование очага воспаления сопровождается нарушением защитных барьеров, и вероятность дополнительного реинфицирования очень высока. Поэтому при терапии воспалительных заболеваний соблюдение правил асептики и антисептики обязательно. Особенно это необходимо при наличии обширных нарушений целостности защитных оболочек, например, кожи при ожогах.

При воспалении положительный эффект дают лечебные мероприятия, улучшающие кровообращение в воспалительном очаге. Это достигается назначением физиотерапевтических процедур, использованием местнораздражающих препаратов и т.п. Однако следует опасаться ситуаций, связанных с возможностью генерализации инфекции (например, при наличии закрытых гнойников, абсцессов и др.) - существуют определенные показания к назначению разных форм физиотерапии.

Активность течения воспаления может быть скоррек-

тирована лекарственными препаратами, влияющими на продукцию и метаболизм медиаторов. Выраженным противовоспалительным эффектом обладают ингибиторы образования простагландинов и лейкотриенов - производные салициловой кислоты, индометацин и другие. В ряде случаев положительный эффект достигается при применении противогистаминных препаратов. Противовоспалительным действием обладают глюкокортикоиды, которые оказывают мембраностабилизирующий и другие эффекты.

Особого упоминания заслуживает применение антипиретиков. Конечно, не следует вести речь о полном отказе от их использования (в ряде случаев они просто необходимы), но подавление температурной реакции при первых признаках ее появления, к чему пациенты и врачи прибегают достаточно часто, не должно получать такого широкого распространения.

Повышение неспецифической резистентности организма и стимуляция механизмов иммунологической защиты являются эффективными средствами профилактики и лечения воспалительных заболеваний. Это достигается соблюдением правил здорового образа жизни, общеукрепляющими терапевтическими мероприятиями, использованием адаптогенов.

Основу лечения инфекционного процесса также составляет воздействие на возбудителя - этиотропная терапия. Для этого используются антибактериальные химиотерапевтические средства, обладающие избирательной активностью по отношению к возбудителям заболеваний и низкой токсичностью для макроорганизма. Это могут

быть антибиотики, сульфаниламиды, синтетические антибактериальные препараты различного химического строения, противосифилитические или противотуберкулезные лекарства.

На возбудителей инфекционных заболеваний эффективно действуют антимикробные сыворотки и гамма-глобулины. Нейтрализация токсинов может быть осуществлена антитоксическими сыворотками. В качестве противовирусных препаратов может быть использован интерферон и стимуляторы его выработки - интерфероногены.

Помимо этого необходимо воздействие на макроорганизм для стимуляции его специфических и неспецифических механизмов защиты, поддержания жизнедеятельности органов и систем в оптимальном режиме, восстановления параметров жизнедеятельности организма, нарушенных в ходе инфекционного процесса.

## *Лекция № 8*

### **Виды и механизмы формирования иммунологической реактивности. Классификация иммунопатологических состояний. Характеристика отдельных видов иммунопатологических состояний**

Одним из важнейших свойств и форм взаимодействия организма с внешней средой является иммунологическая реактивность, которая носит приспособительный характер и направлена на поддержание постоянства внутренней среды организма и для борьбы против чужеродных антигенов.

В процессе длительного эволюционного развития организм как многоклеточная популяция выработал систему защиты от появления в нем веществ или живых тел, несущих признаки чужеродной информации. Эта система защиты получила название иммунитета и направлена на элиминацию, уничтожение:

1) веществ, обладающих антигенными свойствами (это могут быть не обязательно белки, но и другие высокомолекулярные биополимеры: гликопротеиды, мукополисахариды, обладающие антигенными свойствами, а также гаптены - низкомолекулярные вещества, акцептированные на макромолекуле и придавшие ей антигенные свойства):

2) клеток, которые генетически отличаются от собственных - несут в себе признаки работы чужеродного генома:

- антигены экзогенного происхождения (вирусы, бактерии, простейшие, черви и т.д.)

- измененные клетки организма, которые приобрели каким-то образом чужеродную антигенность (аутоантигены, злокачественно переродившиеся или мутировавшие клетки).

Таким образом, иммунный надзор не только предохраняет организм от проникновения в него чужеродных веществ и существ извне, но и следит за постоянством совокупности собственных соматических клеток - это сейчас считают главной задачей иммунных систем. Великолепной иллюстрацией этого положения явились научные данные, полученные при наблюдении за больными с врожденными дефектами иммунной системы: например при таких формах иммунодефицитов, когда почти полностью выключаются реакции клеточного иммунитета (синдромы Ди-Джорджи, Луи-Бара и др.), частота появления злокачественных опухолей возрастает в 1000 раз. Другим примером являются печальные наблюдения над группой больных (а таких больных уже десятки тысяч), которые длительно подвергались иммунодепрессии в связи с пересадкой им почек или других органов. Частота лимфосарком у них в 35 раз, а ретикулосарком в 350 раз выше, чем у людей, не подвергавшихся иммунодепрессии.

Повышение частоты развития опухолей у пожилых людей, вероятно, тоже связано с угнетением в этом возрасте активности лимфоцитарных систем. У онкологических больных нарушена система комплемента, отмечается недостаточность В- и Т-лимфоцитов.

Одним из важнейших свойств иммунологической реактивности является то, что она представляет собой систему специфических средств защиты постоянства внутренней среды организма от чужеродных агентов. И как нередко случается в медицине, с этой системой тоже сложилась парадоксальная ситуация: в первой половине XX века усилия врачей и ученых были направлены на изыскание возможностей стимуляции иммунитета, как фактора защиты от инфекционных заболеваний. С развитием техники хирургии появилась возможность для трансплантации органов, которая в принципе возможна только при условии подавления иммунореактивных систем. Сделав пересадку и подавив иммунную систему, спасая больного от одного зла, мы подвергаем его другой опасности: оставляем беззащитным от инфекций, резко увеличиваем возможность пролиферации мутировавших и злокачественных клеток. Сложную и пока далекую от разрешения проблему представляет собой аллергия, являющаяся одной из форм иммунологической реактивности.

Разберем некоторые вопросы функционирования иммунных систем организма. Любая система должна иметь свою морфологическую основу - иммунная система не исключение. В настоящее время утверждается, что морфологическим субстратом иммунной системы является вся совокупность лимфоидных органов и лимфоидных клеток организма. При этом существует довольно условное деление на центральные и периферические органы. К центральным органам иммунитета относят:



- костный мозг, в котором сосредоточена основная масса плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток, являющихся также родоначальницами и клеток лимфоцитарного ряда. Предполагается, что именно в костном мозге идет первичная дифференциация плюрипотентных кроветворных клеток - происходит прекоммитированное превращение в клетки лимфоцитарного ряда;

- тимус (вилочковая железа), где происходит дифференциация и пролиферация прекоммитированных стволовых клеток в Т-лимфоциты (тимусзависимые лимфоциты);

- сумка (бурса) Фабрициуса или его аналоги у млекопитающих - предположительно костный мозг, Пейеровы бляшки, аппендикс. Здесь происходит дифференцировка и пролиферация В-лимфоцитов.

После дифференцировки Т- и В-лимфоциты поступают в кровоток и к периферическим органам иммунитета. К периферическим органам иммунитета относятся селезенка, лимфоузлы и другие скопления лимфоидной ткани в организме.

Все проявления иммунологической реактивности осуществляются двумя механизмами: гуморальным и клеточным. Каждый из этих механизмов обеспечивается работой соответствующих клеточных систем лимфоцитов, как по отдельности, так и в совокупности:

В-лимфоциты обеспечивают гуморальный иммунитет, являясь предшественниками плазматических клеток - антителопродуцентов. Стимулом для превращения В-лимфоцитов в плазматические клетки служит появление антигенов в организме и взаимодействие этих антигенов

с макрофагами. Однако для окончательного завершения трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки необходимо участие, помимо макрофагов, Т-лимфоцитов-хелперов, которые участвуют в индукции антителопродукции. Имеет место функционирование клеточных коопераций.

Плазматические клетки продуцируют иммуноглобулины 5 типов, которые, являясь антителами, обеспечивают гуморальные реакции антитоксического и антимикробного иммунитета, реакции гиперчувствительности. Представителями иммуноглобулинов являются:

Ig G - 70 - 80 % от всех иммуноглобулинов. Характерным в строении Ig является наличие разветвленного участка Fab, сохраняющего способность связываться с антигеном после отщепления линейного участка Fc. Нейтрализуют токсины, вызывают агглютинацию, преципитацию, связывание комплемента, являются резус-антителами.

Ig A - около 15 % от всех иммуноглобулинов. Содержится в слизистой дыхательных путей и ЖКТ.

Ig M - от 3 до 10 % от общего содержания иммуноглобулинов. Вырабатываются при кишечных инфекциях, ими являются холодовые агглютинины.

Ig D - менее 1 % от общего содержания иммуноглобулинов. Предполагают, что они имеют отношение к аутоиммунным заболеваниям.

Ig E - содержится в нормальных сыворотках в следовых количествах. Интерес к ним обусловлен тем, что в состав этой фракции иммуноглобулинов входят реагены ал-

лергических реакций (поллинозов, сывороточной болезни, бронхиальной астмы).

В иммуноглобулинах при этом в Fab-участках, как легких, так и тяжелых цепей расположены активные центры связывания с антигенами; Fc-фрагмент обладает способностью к фиксации комплемента и к участию в реакциях пассивной кожной анафилаксии.

Продукция каждого из типов иммуноглобулинов осуществляется соответствующими популяциями плазматических клеток.

Таким образом, В-система обеспечивает гуморальный иммунитет при большинстве бактериальных инфекций, антитоксический иммунитет, анафилаксию и другие проявления гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ), ряд аутоиммунных заболеваний (анемии, зоб Хашимото, эритематозная волчанка и др.).

Реакции клеточного иммунитета обеспечиваются Т-лимфоцитами, которые тоже представляют собой гетерогенную группу клеток, выполняющих различные функции:

1) Т-лимфоциты - эффекторы (киллеры):

- обеспечивают защиту против вирусов, грибов, внутриклеточных бактерий;

- участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ);

- обеспечивают противоопухолевый иммунитет, разрушая злокачественно переродившиеся и мутировавшие клетки;

- имеют важное значение в реакциях отторжения трансплантата.

2) Т-лимфоциты - хелперы (помощники), участвуют в индукции бласттрансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки - антителопродуценты.

3) Т-лимфоциты - супрессоры участвуют в формировании еще одного проявления иммунологической реактивности - иммунологической толерантности. Они подавляют продукцию антител и другие проявления иммунитета.

Разобрав морфологические основы иммунных систем и функциональные проявления отдельных составных частей, давайте попробуем обобщить и установить, какие же формы проявления иммунологической реактивности имеют место в организме. Наиболее удачно это обобщение сделано отечественным ученым-иммунологом Ремом Викторовичем Петровым, который выделяет 5 форм специфических реакций, из которых и складывается иммунологическая реактивность: реакции выработки антител, гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ), гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), иммунологическая память, иммунологическая толерантность,

Подобное подразделение специфических реакций иммунитета помогает разобраться в различных формах иммунологической реактивности, имеющих место в норме и патологии.

Несколько слов о *теориях иммунитета*. В настоящее время наибольшее признание находит клонально-селекционная гипотеза Ф. Бернета, которая наиболее полно объясняет все основные феномены иммунитета и встречает наименьшее число возражений. Теория селекции клонов исходит из 4-х основных предпосылок:

1) обширность популяции лимфоидных клеток, число которых в организме ежемоментно составляет  $10^{12}$  единиц, в состоянии обеспечить иммунные реакции;

2) гетерогенность популяции лимфоидных клеток, которая в состоянии обеспечить специфичность взаимодействия со всеми вариантами антигенных детерминант. Бернет допускает, что число возможных антигенов равно приблизительно 10 000 шт. Вполне реальна возможность, что эти 10 000 единиц информации уже заложены в наследственном аппарате, в котором в процессе эмбрионального развития обрабатывается информация в несколько миллионов БИТ. Таким образом, в организме есть не менее 10 000 клонов лимфоидных клеток, которые обеспечат иммунную реакцию с любым, соответствующим данному клону антигеном;

3) появление в организме малого количества антигена будет стимулировать клетки преадаптированного клона к размножению и дифференцировке, что приведет к повышению продукции антител и увеличению числа клеток данного клона. Вторичное внедрение антигена в организм уже приведет к более быстрому и выраженному ответу, т.к. клон количественно уже возрос;

4) большой избыток антигена убивает преадаптированный клон иммунокомпетентных клеток, и это является основой для объяснения иммунологической толерантности - распознавание «своего». Данный процесс происходит в период эмбрионального развития, когда избыток собственных антигенов тканей убивает соответствующие

клоны иммунокомпетентных клеток, вследствие чего в организме нет преадаптированных к собственным тканям клонов клеток. Однако, с открытием Т-лимфоцитов - супрессоров, которые могут подавлять активность тех или иных клонов В-лимфоцитов, показано, что эта ареактивность к собственным тканям может объясняться активацией соответствующих Т-супрессоров.

Клонально-селекционная гипотеза Бернета наиболее полно объясняет многие феномены иммунитета.

По своей идее с ней близко перекликается гипотеза Сциларда, который полагал, что в геноме каждой иммунокомпетентной клетки закодирована информация о синтезе всех возможных вариантов гамма-глобулинов, т.е. информация о потенциальных антителах к любому антигену. Но эти участки гена до определенного момента находятся в репрессированном состоянии и дерепрессируются тогда, когда антиген блокирует специфический фермент-репрессор.

Эта теория просто переводит на другой уровень механизм реактивности на внедрение антигена - с клеточного на молекулярный." Независимо от того, что реагирует: клон клеток или специфический фермент, а затем ген, бесспорно предсуществование клеток с множеством иммуноглобулиновых специфичностей.

Давайте попробуем на базе разобранных положений иммунных реакций выяснить некоторые механизмы развития стадий иммунитета и проявления иммунологической реактивности.

## ***Механизмы развития первичного и вторичного иммунного ответа***

В ходе изучения иммунных реакций было выяснено, что, несмотря на то, что вроде бы каждый вид иммунокомпетентных клеток выполняет строго predetermined функции, в формировании иммунных ответов необходимо участие каждого из этих клеток, более того и привлечение к ним макрофагов. Таким образом, формирование иммунного ответа происходит на базе клеточной кооперации.

### ***Первичный иммунный ответ***

Попав в организм, антиген реагирует, прежде всего, с рецепторами Т-лимфоцита - представителя преадаптированного клона иммунокомпетентных лимфоцитов. Образуется комплекс «антиген-иммуноглобулин лимфоцита Т». Эти комплексы снимаются с поверхности Т-лимфоцита и иммуноглобулины своими Fc участками присоединяются к соответствующим рецепторам на поверхности макрофага. Важным моментом здесь является накопление комплексов «антиген-иммуноглобулин», что является важным фактором для возникновения иммунопатического стимула достаточной силы. Образуется «обойма» этих комплексов, которая и подается к В-лимфоциту. Однако и этого еще не достаточно для развития реакции бласттрансформации В-лимфоцита и превращения его в антителопродуцирующие плазматические клетки. На этом этапе обязательна помощь Т-лимфоцитов, которые выступают в данном случае как индукторы иммунопоза. Если первая команда с макрофага, вооруженного обоймой ком-

плексов «антиген-иммуноглобулин», является специфичной, то вторая команда на трансформацию неспецифична. В совокупности эти команды вызывают реакцию бласттрансформации и превращение В-лимфоцитов в плазматические клетки, которые уже и продуцируют иммуноглобулины.

Несомненно участие клеточных коопераций Т- и В-лимфоцитов и во вторичном иммунном ответе, но механизмы этих взаимоотношений не выявлены. Вторичный иммунный ответ, реакция организма на повторное попадание антигена, развивается быстрее, выраженнее по силе и объясняется это таким явлением как иммунологическая память. В ее формировании принимают участие как В-, так и Т-лимфоциты. Т-лимфоциты представляют собой долгоживущую клеточную фракцию лимфоцитов (до 10 - 12 лет), которые хранят память о первой встрече с антигеном. Но здесь важен еще один момент: в ходе бласттрансформации часть В-лимфоцитов, сделав 2 - 3 деления, как бы затормаживаются на этом этапе и превращаются в долгоживущие клетки иммунной памяти. Наличие таких клеток, - уже запрограммированный определенный иммунный ответ - предопределяет скорость и силу вторичного иммунного ответа.

### ***Иммунологическая толерантность***

Еще одной формой проявления иммунологической реактивности является иммунологическая толерантность - отсутствие выработки антител организмом против данного антигена.

Примером естественной толерантности является отсутствие реакции иммунной системы на собственные ткани организма - способность распознавать «свое» от «чужого». Этому состоянию в медицинской практике пытаются добиться искусственно перед пересадкой органов применением различных иммунодепрессантов. Эксперименты показали, что толерантности можно добиться введением данного антигена в организм в период эмбрионального развития или непосредственно после рождения. Согласно клонально-селекционной гипотезе именно этот механизм предопределяет отсутствие реакции на собственные ткани, поскольку в период эмбрионального развития избыточное количество антигена элиминировало клоны лимфоцитов к данному антигену.

Изменение структуры этого антигена (введение в нее каких-то новых детерминант), то ли путем присоединения какого-либо гаптена, то ли какими-то трансформациями молекулярной структуры, могут привести к тому, что на эту ткань станет реагировать какой-либо иной клон клеток - что приводит к явлениям аутоиммуности.

Механизм толерантности находит свое объяснение еще и в том, что Т-лимфоциты обладают дифференцировкой по функциям, и в частности Т-супрессоры активно подавляют антителогенез. Вероятно, в ряде случаев отсутствие реакции на свои ткани как раз и объясняется активной Т-супрессией. Вполне возможно, что учащение аутоиммунных болезней в пожилом возрасте связано со снижением активности Т-супрессоров.

И наконец, толерантности к некоторым тканям организма просто-напросто не существует, а отсутствие иммунной реакции лимфоцитов с этими тканями объясняется и их недоступностью для лимфоцитов то ли из-за гистогематических барьеров (как в нервной системе), то ли из-за отсутствия васкуляризации (как в случае с роговицей или хрусталиком). Нарушение проницаемости гистогематических барьеров (травма, воспалительный процесс и т.п.), появление доступности этих тканей для лимфоцитов становится причиной развития органоспецифических аутоиммунных болезней.

Учеными всего мира предпринимаются попытки разработки методов достижения искусственной иммунологической толерантности. Установлено, что ее можно добиться:

- введением больших доз антигена, что приводит к элиминации данного клона стволовых клеток;
- одновременным введением в организм антигенов и иммунодепрессантов;
- длительным введением дробных доз антигенов.

Разобрав некоторые принципиальные механизмы функционирования иммунной системы организма, обратимся к разбору патологических состояний, которые могут отмечаться при различных вариантах поражения или нарушения функционирования иммунных систем. Попутно дополнительно коснемся некоторых моментов, характеризующих деятельность иммунных систем.



## ***Иммунодефицитные состояния***

Термином «иммунодефицита» обозначают нарушения нормального иммунологического статуса, которые обусловлены дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа. С этих позиций можно рассматривать такие известные феномены, как иммунологический паралич (иммунологическая толерантность) и утрату физиологической толерантности организма (аутоиммунизация).

Различают *первичные* и *вторичные* иммунодефицита.

В зависимости от уровня нарушений и локализации дефекта различают преимущественно следующие иммунодефицита:

1. Гуморальные.
2. Клеточные.
3. Комбинированные.

Классификация для первичной иммунологической недостаточности была рекомендована экспертами ВОЗ.

I. Преимущественное нарушение продукции антител:

1. Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия.
2. Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия с дефицитом гормона роста.
3. Аутосомно-рецессивный тип агаммаглобулинемии.
4. Иммунодефицит Ig с гиперпродукцией IgM.
5. Селективный иммунодефицит IgA.
6. Селективный дефицит других изотипов Ig.
7. Дефицит кси-цепей Ig.
8. Дефицит антител при нормо- или гипергаммаглобулинемии.

9. Иммунодефицит с тимомой.

II. Общий переменный иммунодефицит (ОВИ):

1. ОВИ с преимущественным дефектом В-клеток:

- а) нормальное число В-клеток;
- б) сниженное число В-клеток;
- в) Ig-несекретирующие В- или плазматические клетки;
- г) число В-клеток в норме или увеличено.

2. ОВИ с преимущественным нарушением Т-клеточной регуляции:

- а) дефект Т-хелперов;
- б) избыток Т-супрессоров.

3. ОВИ с антителами к В- или Т-клеткам.

III. Преимущественные нарушения Т-звена иммунной системы:

1. Комбинированный иммунодефицит с доминирующим дефицитом Т-клеток.

2. Дефицит пуридинуклеозидфосфорилазы.

3. Дефицит аденозиндезаминазы.

4. Тяжелый комбинированный иммунодефицит:

- а) ретикулярная дисгения;
- б) снижение числа Т- и В-клеток;
- в) снижение Т-, нормальное число В-клеток (швейцарский тип);
- г) синдром «голых» лимфоцитов.

5. Иммунодефицит с нетипичным ответом на вирус Эпштейна-Барра.

Иммунодефицит в сочетании с другими дефектами.

6. Дефицит транскобаламина-2.

7. Синдром Вискотта-Олдрича.

8. Атаксия -тел еангиэктазия.

9. Синдром 3- и 4-жаберных дуг.

Дальнейшее совершенствование наших знаний позволило классифицировать иммунодефицита с учетом следующих патогенетических и этиологических критериев:

1. Иммунодефицита, обусловленные отсутствием или резким нарушением клеточных популяций или субпопуляций (стволовые клетки, Т- и В-клетки, процессы обмена веществ).

2. Иммунодефицита вследствие нарушений механизмов иммунорегуляции.

Несколько слов о принципиальных возможностях диагностики иммунодефицитных состояний:

- оценка состояния В-системы может быть проведена путем изучения концентрации иммуноглобулинов различных фракций в крови у больного (вариант статической оценки), динамику (оценку функциональных возможностей В-системы) можно получить при изучении содержания иммуноглобулинов после введения различных микробных антигенов (убитых микроорганизмов);

- статику Т-системы, т.е. количество Т-лимфоцитов в сыворотке крови, можно определить благодаря способности Т-лимфоцитов связываться с эритроцитами барана - метод розеткообразования с эритроцитами барана; функциональную активность Т-системы, т.е. способность к образованию молодых размножающихся клеток, можно определить при стимуляции этого процесса каким-либо антигеном, например растительным антигеном - фитогем-

магглютинином. Показательны в отношении Т-системы кожные пробы с различными антигенами (туберкулиновая, с динитрохлорбензолом и т.д.).

Конкретными примерами первичных иммунодефицитов могут служить: *синдром Ди-Джорджи* (аплазия тимуса) - в организме у этих больных отсутствуют Т-лимфоциты, т.е. угнетены реакции клеточного иммунитета, но сохранены реакции гуморального иммунитета. У этих больных не наблюдается реакции повышенной чувствительности замедленного типа, не отторгаются трансплантаты, нет реакции на фитогемагглютинин (диагностическое значение). Вместе с тем дети высоко чувствительны к кожным инфекциям, инфекциям дыхательного и пищеварительного тракта, грибковым поражениям. Эти заболевания протекают очень тяжело, часто рецидивируют.

*Агаммаглобулинемия Брутона* - наследственное заболевание, сцепленное с полом. Болеют только мальчики. Симптомы заболевания проявляются с 5 - 12 месяца жизни, когда исчерпываются антитела, полученные от матери (кончается запас материнских иммуноглобулинов). У этих больных практически отсутствуют плазматические клетки и резко угнетены реакции гуморального иммунитета при сохранении клеточного иммунитета. Заболевание обусловлено нарушением развития центрального органа иммунитета - аналога сумки Фабрициуса. Клинически заболевание характеризуется рецидивирующими пиогенными инфекциями (отиты, пневмонии, абсцессы) при сохранении резистентности к вирусам, грибкам и ТБЦ.

Могут встречаться селективные дефициты иммуноглобулинов, - например, селективный дефицит иммуноглобулина А. Эти больные поражаются инфекциями дыхательного и пищеварительного трактов, у них нередко развиваются аутоиммунные процессы.

Наиболее тяжело протекают врожденные иммунодефицита при поражении стволовой клетки - когда наблюдается генерализованная аплазия кроветворной и лимфоидной ткани, или имеет место нарушение образования лимфоцитов - полная аплазия лимфоидной ткани. Эти больные гибнут в первые дни жизни.

Наблюдения над больными с различными формами иммунодефицита позволяют установить, какой же тип антител необходим для защиты от тех или иных групп антигенов, бактерий, вирусов и т.д. (своеобразная модель, полученная методом исключения, возникла спонтанно, независимо и вопреки нашей воле). И еще одна важная и интересная закономерность, установленная на больных с иммунодефицитами, причем как вторичными, так и первичными: иммунодефицита всех типов связаны с увеличением частоты злокачественных опухолей, в особенности лейкозов и лимфом.

Первичные иммунодефицита встречаются не часто. В отличие от них вторичные иммунодефицитные состояния встречаются гораздо чаще, причем в ряде случаев они имеют ятрогенное происхождение. К развитию вторичного иммунодефицита могут привести:

- патологические процессы, сопровождающиеся потерей белков: нефротический синдром, ожоги, экссуда-

тивные процессы и т.д.; в этой ситуации страдает система гуморальной защиты;

- вирусные инфекции (корь, грипп), грибковые поражения (кандидомикозы) могут привести к развитию недостаточности систем клеточного иммунитета;

- ятрогенный вариант.

В современной медицине широко используются методы иммунодепрессии: это и введение различных типов иммунодепрессантов: кортикостероиды, антиметаболиты пуринового и пиримидинового ряда, ингибиторы белкового синтеза, антибиотики, рентгеновское облучение и т.д. Применяются они при трансплантациях органов в колоссальных дозах и длительно, для лечения аутоиммунных и аллергических состояний, ревматоидного артрита и т.п. К сожалению, использование этих средств можно сравнить со стрельбой по площадям, когда поражается все и вся. И тем не менее, наиболее острой проблемой в иммунопатологии является изыскание средств, способных к конкретному воздействию на тот или иной этап развития популяции Т- и В-лимфоцитов:

- на миграцию стволовых клеток в центральные органы иммунитета и дифференцировку их в Т- и В-лимфоциты;

- на расселение Т- и В-лимфоцитов в периферические органы: селезенку или лимфоузлы;

- на кооперативные взаимоотношения Т- и В-лимфоцитов между собой и с макрофагами;

- наконец на сам процесс антителопродукции.

Причем в равной мере ощущается потребность, как в иммунодепрессантах, так и в стимуляторах отдельных этапов развития иммунокомпетентных клеток. В ряде случаев возникает потребность в стимуляции одной популяции и угнетении другой. Все это приводит к существенному снижению устойчивости организма к различным инфекциям.

К иммунодефицитным состояниям относятся все случаи возникновения опухолей лимфоретикулярной природы: ретикулосаркома, лимфогрануломатоз, лимфосаркома, миелома (болезнь Рустицкого-Калера), макроглобулинемия (болезнь Вальденстрема), злокачественная пролиферация отдельных клонов лимфоцитов и др. При этих заболеваниях продуцируется избыточное количество иммуноглобулинов, не способных к выполнению своих функций, т.е. страдает система гуморальной защиты; вместе с тем возможно и нарушение систем клеточной защиты, поскольку, например, при лимфогрануломатозе лимфоциты функционально не активны.

Одним из наиболее клинически значимых вторичных иммунодефицитов является *синдром приобретенного иммунодефицита* (СПИД). Впервые синдром описан в научной литературе в 1981 г. американскими исследователями. Однако ретроспективный анализ позволяет утверждать, что СПИД поражал людей и ранее. Первые случаи синдрома официально были зарегистрированы в США, Африке, на Гаити. В последние годы, когда были налажены методы диагностики СПИДа, выяснилось, что каждые 12 - 14 месяцев число зарегистрированных случаев синдрома

удваивается. Соотношение инфицированных лиц к заболевшим колеблется от 50: 1 до 100: 1.

Наибольшее распространение СПИД имеет среди гомо- и бисексуальных мужчин, наркоманов, вводящих наркотики внутривенно и пользующихся «коллективными» шприцами; реципиентов гемотрансфузий (больные анемиями); детей родителей, больных СПИДом.

Возбудитель СПИДа относится к группе ретровирусов подсемейства лентивирусов. Эта разновидность вирусов впервые описана А. Дальтоном и соавт. (1974). Они содержат однонитчатую линейную РНК и фермент ревертазу (РНК-зависимая ДНК полимеразы). Репликация вирусной нуклеиновой кислоты идет через стадию синтеза двухнитчатой ДНК на матрице РНК, т.е. как бы обратным путем. В клетку-мишень проникает ДНК-копия с РНК вируса, которая интегрируется с клеточным геномом. Транскрипция информации вирусной ДНК осуществляется при участии клеточной РНК-полимеразы. Созревание вириона путем почкования идет на клеточных мембранах. В организм вирус проникает с кровью и ее дериватами, клетками при пересадке тканей и органов, переливании крови, со спермой и слюной через поврежденную слизистую или кожу. Проникнув в организм, возбудитель СПИДа внедряется в клетки, имеющие рецепторы Т4, к которым гликопротеиды вирусной оболочки имеют высокий аффинитет. Наиболее богаты рецепторами Т4 Т-лимфоциты-хелперы, в которые в основном и проникают вирусы. Однако помимо этого вирус способен внедряться и в моноциты, фагоцитирующие клетки, клетки глии, нейроны.

Вирус обнаруживается в крови, в ткани слюнных желез, простаты, яичек.

Через 6 - 8 недель (реже - через 8 - 9 месяцев) после инфицирования появляются антитела к **ВИЧ**.

**Патогенез СПИДа.** ВИЧ, инкорпорированный в геноме клеток организма в форме провируса, стимулирует транскрипцию РНК-вируса. На основе этой РНК синтезируются белковые компоненты вируса, которые затем интегрируют с его нуклеиновой кислотой.

По завершении процесса «сборки» вирусные частицы отторгаются от клетки, попадают в межклеточную жидкость, лимфу, кровь и атакуют новые клетки, имеющие рецепторы Т4, приводя их к гибели.

Существует несколько версий о механизме лизиса клеток, пораженных ВИЧ. Одно из допущений (Р. Галло, 1983) заключается в разрушении мембран лимфоцитов, моноцитов, нейронов при «отпочковывании» вируса от клетки с последующим их лизисом. Вероятность гибели клеток пропорциональна количеству рецепторов Т4 на их поверхности. Наибольшее их число имеют Т-хелперы, в связи, с чем их количество значительно уменьшается.

В качестве другого механизма лизиса инфицированных ВИЧ клеток рассматривается возможность встраивания белков вирусной оболочки в клеточные мембраны. В связи с этим клетки распознаются ИКС как чужеродные и уничтожаются (Р. Курт, Х. Бреде, 1984).

Полагают также, что инкорпорация ДНК вируса (провируса) в геном Т-хелпера лишает их способности

к трансформации и реагированию на регуляторные стимулы, в частности - на интерлейкин-2.

Допускается также регуляторное подавление Т-хелперов растворимыми факторами супрессии, которые выделяют мононуклеары крови больных СПИДом (Дж. Лоуренс, 1983).

Эти и другие механизмы действия ВИЧ на клетки обуславливают их лизис, вызывая уменьшение их числа. В наибольшей мере это относится к Т-хелперам. Именно поэтому развивается *лимфопения*. Кроме того, подавляется способность Т-хелиеров продуцировать интерлейкин-2. Одновременно наблюдается снижение (примерно на 80 - 90 %) количества и функциональной активности естественных киллеров. Число В-клеток, как правило, остается в пределах нормы, а функциональная активность их нередко снижается. Количество макрофагов обычно не изменяется, однако выявляется нарушение хемотаксиса и внутриклеточного переваривания чужеродных агентов. Отмечается также расстройство механизма «презентации» макрофагом антигена Т- и В-лимфоцитам. Указанные изменения создают предрасположенность больных СПИДом к инфекциям, лимфоретикулярным опухолям (например, к саркоме Калоши), а также - неспособность к развитию аллергических реакций замедленного типа.

Завершая рассказ о проявлениях иммунной недостаточности, необходимо еще раз обратить внимание на то, когда возникает иммунная недостаточность и к чему она приводит. Врожденная или приобретенная иммунологическая недостаточность, неполноценность функциони-



рования клеточной или гуморальной систем иммунитета или сочетание этих недостаточностей приводит:

- к снижению устойчивости организма к воздействию любого класса живых и неживых антигенов: вирусов, риккетсий, бактерий, грибов, простейших, их токсинов и т.д.

- к потере контроля над мутациями и злокачественными перерождениями клеток;

- к появлению таких патологических состояний как аутоиммунные процессы и аллергические реакции, возникновение их может быть связано с недостаточностью Т-супрессоров;

- к развитию процессов старения, поскольку иммунологическая теория старения предполагает, что развивающаяся функциональная недостаточность ряда систем при старении обусловлена угнетением иммунной системы и главным образом Т-системы (механизмы, близкие к механизмам, способствующим развитию аутоиммунных процессов, учащению злокачественного перерождения клеток).

**Принципиальные подходы к терапии иммунодефицитных состояний.** Прежде всего, необходимо решить вопрос:

- об уровне поражения иммунной системы - если речь идет о первичном иммунодефиците;

- о механизме развития иммунной недостаточности.

Терапевтические мероприятия:

1) восстановительная терапия, может быть сведена:

- к трансплантации костного мозга. Главная проблема и препятствие - гистосовместимость. Необходим тща-

гельнейший подбор донора, желательно из близких родственников - братьев и сестер (дети-одиночки в семье уязвимы не только в социальном плане, но и в иммунном).

При этом гораздо предпочтительнее трансплантация Фракционированного костного мозга, т.е. такого, из которого специальными методами удалены зрелые иммунокомпетентные клетки и получена почти чистая фракция стволовых клеток;

- к трансплантации вилочковой железы или суспензии ее клеток (мало эффективно) при ее аплазии или недостаточности.

2) заместительная терапия:

- введение больным свежей плазмы крови, содержащей иммуноглобулины, белковой фракции гаммаглобулинов или, что предпочтительнее, введение фракций конкретных представителей иммуноглобулинов;

- введение гуморальных факторов вилочковой железы для стимуляции дифференцировки стволовых клеток.

3) профилактические мероприятия:

- проведение родов при помощи кесарева сечения и помещение ребенка в стерильные условия;

- гнотобиотическое содержание этих детей;

- использование антибиотиков, которые надо применять с большой осторожностью, т.к. многие из них являются иммунодепрессантами.

**Имунопатология. Этиология, патогенез и проявления различных типов гиперчувствительности, аутоиммунности и других видов иммунопатологии**

Одной из наиболее частых форм иммунопатологии является **аллергия**.

Аллергия - измененная чувствительность. В настоящее время считается более предпочтительным термин «гиперчувствительность».

Под этими терминами понимается такая патология иммунных реакций, при которой они вместо того, чтобы способствовать выздоровлению, сами вызывают повреждение тканей и образуют наиболее важную и главную часть патологического процесса. Аллергия (греч. alios - другой, иной + ergos - действие) - это типовая форма измененной иммунологической реактивности, характеризующаяся специфическим, избирательным повышением чувствительности организма к повторным воздействиям аллергена (вещества антигенной природы).

Вызываются аллергические реакции специфическими факторами, которые называются аллергенами. Аллергены - это вещества антигенной и неантигенной (гаптены) природы.

**Классификация и характеристика аллергенов:**

А. По происхождению и природе:

I. Экзогенные аллергены (экзоаллергены):

1. Пищевые (алиментарные).
2. Лекарственные.

3. Пыльцевые.
4. Пылевые.
5. Эпидермальные.
6. Сывороточные.
7. Инфекционные.
8. Бытовые химические соединения.
9. Физические факторы.

II. Эндогенные аллергены (эндоаллергены, аутоаллергены), возникающие в результате:

1. Повреждающего действия физических, инфекционных и других экзогенных факторов с образованием:
  - а) денатурированных белков клетки;
  - б) комплексов нормальных белков с экзогенными аллергенами;
  - в) клетки-мишени для иммунной системы.
2. Нарушения естественной иммунологической толерантности (нарушения гистогематических барьеров).

Б. По путям проникновения аллергенов в организм:

1. Пневмоаллергены.
2. Алиментарные.
3. Контактные.
4. Парентеральные.
5. Трансплацентарные.

По форме клинических проявлений **аллергические реакции** еще в начале XX века подразделялись на 2 типа:

- аллергические реакции немедленного типа или гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ);
- аллергические реакции замедленного типа или гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

По механизму формирования иммунного ответа гиперчувствительность бывает гуморальной и клеточной, при этом ГНТ представляет собой гуморальный иммунный ответ, а ГЗТ обеспечивается клеточными реакциями Т-системы лимфоцитов.

**Классификация аллергических реакций** (по Джеллу и Кумбсу):

I. тип - анафилактические реакции (атопические), или гиперчувствительность анафилактического типа, обусловленная реактивами (Ig E).

II. тип - цитотоксические реакции, или гиперчувствительность цитотоксического типа (Ig G и M).

III. тип - иммунокомплексные реакции, или гиперчувствительность, обусловленная иммунными комплексами.

IV. тип - клеточные реакции, или гиперчувствительность замедленного типа (обусловлена сенсibilизированными Т-лимфоцитами).

V. тип - стимулированные реакции, или стимулированная гиперчувствительность (Ig и Т-лимфоциты).

**Анафилаксия** - аллергическая реакция немедленного типа на повторный контакт сенсibilизированного организма с антигеном.

**Анафилактоидная реакция** - реакция сходная с анафилактической, но возникающая в результате действия иммунологически неспецифических факторов (яд пчел, змей).

**Атопия** - генетически детерминированная предрасположенность к патологическим иммунным реакциям

в ответ на действие аллергенов, которые для большинства людей являются безвредными.

**Сенсibilизация** - это процесс, который подобно иммунизации приводит к специфическому изменению реактивности организма и формированию гуморальных и клеточно-зависимых иммунных механизмов. Различают:

1. Активная сенсibilизация.
2. Пассивная сенсibilизация.

Фазы активной сенсibilизации:

1. Фаза активации.
2. Фаза клональной пролиферации.
3. Заключительная фаза, в которой значительная часть лимфоцитов превращается в эффекторные клетки, а оставшиеся - в клетки памяти, обеспечивающие вторичный иммунный ответ.

**Классификация антигена в зависимости от механизма взаимодействия с В-лимфоцитами.**

1. Тимус-независимый антиген 1-го типа - некоторый антиген бактериальной природы (липополисахариды), которые в достаточно высокой концентрации могут активировать В-лимфоциты.

2. Тимус-независимые антигены 2-го типа - некоторые линейные антигены, медленно распадающиеся в организме и имеющие часто повторяющиеся, определенным образом организованные детерминанты (полисахариды, полипептиды D-аминокислот).

3. Тимус-зависимые антигены - большинство антигенов, которые в отсутствии Т-лимфоцитов (хелперов) лишены иммуногенности.

### ***Медиаторы ГНТ:***

1. Первичные, которые высвобождаются как непосредственный результат реакции антиген-антитело. Они могут присутствовать уже в преформированном виде (гистамин, гепарин и др.) или синтезироваться под действием антигена (фактор активации тромбоцитов и др.).

2. Вторичные, которые высвобождаются в результате вторичных механизмов, таких как вовлечение в процесс других клеток, ферментов гранулоцитов и др.

По химической структуре и биологической активности медиаторы подразделяются на:

1. Действующие на сосуды и гладкую мускулатуру.
2. Хемотаксические.
3. Ферменты.
4. Протеогликаны.

### ***Медиаторы ГЗТ:***

1. Влияющие на клетки фагоцитарной системы.
2. Действующие непосредственно на структуры или клетки-мишени (лимфотоксины, лимфотоксические факторы).

### ***Патогенетическая основа расстройств при ГНТ:***

1. Вазомоторные реакции (местные и общие), приводящие к различным изменениям кровяного давления, регионарного кровообращения и микроциркуляции.
2. Повышение проницаемости стенок сосудов.
3. Спастические сокращения гладкомышечных клеток бронхов, кишечника и других органов.

4. Дисбаланс между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами, носящий местный или генерализованный характер.

5. Раздражение нервных рецепторов в основном биогенными аминами.

*Десенсибилизация* - отмена или снижение состояния повышенной чувствительности к определенному антигену.

*Специфическая десенсибилизация* - проводится больным, у которых известен антиген. Антиген вводится парентерально по методу Безредки А.М. (1907) для синтеза нецитотропных антител, которые связывая антиген, препятствуют его реакции с IgE.

*Неспецифическая десенсибилизация* - осуществляется в том случае, когда у больного не удастся установить антиген, вызвавший аллергию. Применяется патогенетическая терапия: антигистаминные препараты, иммунодепрессанты, глюкокортикоиды, наркоз, гипотермия.

Независимо от типа чувствительности, в развитии любой аллергической реакции можно выделить 3 стадии, тесно связанные между собой и следующие одна за другой, а точнее, одна возникает в недрах другой.

1. Иммунологическая стадия.
2. Патохимическая стадия или стадия биохимических изменений.
3. Патофизиологическая стадия.

Иммунологическая стадия начинается со столкновения организма с антигеном или гаптеном, а заканчивается взаимодействием антигена с антителом. Следовательно, в этот период должна произойти выработка антител и

распределение их в организме, т.е. формируется иммунный ответ в данном случае по типу гиперчувствительности. Поэтому иммунная стадия по своей сути представляет собой стадию сенсibilизации организма. В случае развития иммунного ответа по механизму ГНТ срабатывает В-система лимфоцитов и развиваются гуморальные реакции, т.е. вырабатываются антитела. Естественно, что сила, выраженность, интенсивность реакции выше при вторичном иммунном ответе, т.е. после предварительной первичной сенсibilизации.

В настоящее время установлено, что представители всех классов иммуноглобулинов принимают участие в формировании гиперчувствительности, однако их отличия по физико-химическим свойствам, молекулярной массе и др. определяют их участие в той или иной форме проявления гиперчувствительности. Если реакция опосредована Ig M и Ig G, то она идет с привлечением системы комплемента. Способность проникать в ткани и сорбироваться на органах наиболее выражена у Ig E и Ig D, способность фиксироваться на базофилах и тучных клетках преобладает у Ig E. Точно неизвестно, почему в ответ на внедрение того или иного антигена идет выработка того или иного иммуноглобулина.

Итак, образованием комплекса «антиген-антитело» заканчивается иммунологическая стадия при гуморальном иммунном ответе организма.

При клеточно-опосредованной иммунной реакции, т.е. при реакциях ГЗТ, во взаимодействие с антигеном в иммунологической фазе вступают Т-лимфоциты, осна-

щенные специфическими рецепторами или с фиксированными на их мембранах антителами. Поскольку в зоне действия антигена в организме на первых этапах концентрация Т-лимфоцитов невелика, то в начальных стадиях выраженность проявлений несущественна, практически незаметна. Но по мере циркуляции крови происходит элиминация из кровотока сенсibilизированных лимфоцитов, их накопление, бласттрансформация и пролиферация, растет выраженность реакции. Специфическое взаимодействие рецепторов лимфоцитов с антигенами приводит к освобождению из них лимфокинов - медиаторов клеточного иммунитета. Но это уже начало следующей стадии.

Формирование гиперчувствительности организма к антигену может происходить активно, т.е. при встрече организма с антигеном, когда имеет место формирование ответа собственной иммунной системы организма. Это называется активной сенсibilизацией. Пассивная сенсibilизация предполагает формирование гиперчувствительности за счет введения:

- или гуморальных антител (при ГНТ);
- или сенсibilизированных лимфоцитов (при ГЗТ).

### ***Патохимическая стадия аллергических реакций***

Начинается с момента образования комплекса «антиген-антитело» и характеризуется изменением биохимизма специальных клеток и систем, приводящих к активации обширной группы биологически активных соединений как низкомолекулярной, так и высокомолекулярной природы. Эту группу веществ нередко объединяют под одним



названием: медиаторы аллергических реакций. Количество и характер образующихся медиаторов во многом зависит от типа антигенов и антител, принявших участие в образовании комплекса «антиген-антитело». Клинические проявления зависят от вида животных, характера (типа) тканей, в которых развивается патологическая реакция.

Участие в образовании комплекса «антиген-антитело» Ig E предопределяет участие в ряде случаев в патохимической стадии тучных клеток и ее функционального аналога в крови - базофильных гранулоцитов. При этом комплекс стимулирует процесс дегрануляции тучных клеток и освобождение в окружающую среду (кровь или интерстициальную жидкость) гистамина, серотонина, гепарина, различных эозинофильных и нейтрофильных хемотаксических факторов, ферментов, которые уже содержались в готовом виде в клетках, а также начинается индуцированный синтез медленно реагирующего вещества анафилаксии, тромбоцитактивирующих факторов и др. Вся эта группа веществ начинает действовать на сосуды и клетки: повышается проницаемость сосудов, скапливаются вследствие усиления хемотаксиса нейтрофилы и эозинофилы, которые в свою очередь начинают выделять вторичные медиаторы (в основном это группа ферментов): фосфолипазы, гистаминазы и др. В очаг воспаления выходят иммуноглобулины. Все это, в принципе, направлено на элиминацию антигена, но избыточная выраженность начинает повреждать ткань, дает толчок к развитию воспаления.

Если аллергическая реакция опосредуется Ig G и Ig M, то в нее вступает система комплемента. Это приводит к активации отдельных ее компонентов, которые обладают протеолитической и эстеразной активностью. Этим самым разрушаются клеточные оболочки тканей и микроорганизмов, что в свою очередь приводит к освобождению биоактивных веществ из клеток крови и окружающих тканей. Помимо этого система комплемента активирует:

- протеолитические ферменты крови;
- запускается каскад калликреин-кининовой системы;
- активируется фактор Хагемана, т.е. изменяется система гемостаза. Повышается содержание простагландинов, ацетилхолина. Все эти соединения обладают высокими вазоактивными свойствами, вызывая соответствующие реакции сосудов.

Не следует забывать о том, что разрушение собственных клеток и тканей организма освобождает вещества, которые явятся стимулом для развития воспаления.

При гиперчувствительности замедленного типа, при контакте сенсibilизированного лимфоцита с клетками, содержащими антигены, происходит гибель клетки, что освобождает активные вещества и повреждается сам лимфоцит, в котором происходит образование лимфокинов. По объекту влияния они подразделяются:

- действующие на макрофаги (фактор, угнетающий миграцию макрофагов, фактор, агрегирующий макрофаги);
- действующие на лимфоциты (бластогенный или митогенный) фактор - вызывает бласттрансформацию лимфоцитов, пролиферацию;

- действующие на гранулоциты (хемотаксические факторы: нейтрофильные, эозинофильные, угнетают миграцию);

- влияющие на клетки тканей (кожно-реактивный фактор вызывает развитие аллергической реакции замедленного типа при внутрикожном введении);

- влияющие на организм (фактор переноса может передать иммунологическую память несенсибилизированным лимфоцитам).

Если иммунологическая стадия - это высокоспецифичная стадия взаимодействия антигена с антителом, то образующийся комплекс «антиген-антитело» запускает биохимический механизм неспецифического характера, направленный на его уничтожение и удаление. Но при аллергической реакции биохимическая стадия характеризуется лавинообразным нарастанием изменений, поскольку освобождающиеся факторы запускают цепные реакции и каскады, активирующие уже разветвленные системы взаимосвязанных соединений. И это приводит к повреждению клеток, тканей, органов. Однако следует отметить, что в организме существует система, противостоящая этой лавине - система инактивации медиаторов аллергических реакций: это ферменты, инактивирующие (метаболирующие) гистамин и другие амины, протеолитические ферменты, разрушающие кинины, ингибиторы протеолитических ферментов тканей и т.д. Выраженность патохимической или биохимической фазы зависит от соотношения этих процессов.

*Патофизиологическая стадия или фаза функциональных и структурных нарушений в органах и системах*

При разборе механизмов развития этой фазы нужно исходить из нескольких моментов.

1. Надо помнить, что независимо от уровня и места развития патологического процесса при аллергических болезнях иммунологическая фаза является специфической фазой - иммунный механизм запускает целую серию взаимосвязанных реакций, которые в конечном итоге приводят к альтерации, т.е. повреждению тканей и все это является пусковым механизмом для развития уже реакции воспаления, которая по своей сути не является специфической. Хотя надо отметить, что для этого аллергического иммунного воспаления подчас бывают присущи индивидуальные черты, а точнее, характерно преобладание того или иного вида воспаления: экссудативного при поллинозах, отеке Квинке и т.д., пролиферативного при ГЗТ.

2. В процесс иммунного повреждения вовлекаются практически все уровни структурной организации организма:

- на клеточном уровне имеет место повреждение клеток организма действием комплекса «антиген-антитело», в особенности если оно подкреплено влиянием активации системы комплемента, подключением системы микро- и макрофагов: имеет место лизис тромбоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов. В случае локализации антигена на эритроцитарной мембране происходит лизис эритроцитов и развитие гемолитических аутоиммунных анемий;

- на тканевом уровне идет активация фибробластов, имеет место реакция гладкомышечных элементов различных органов на медиаторы аллергических реакций;

- на органном уровне: нарушение кровообращения вследствие комплексного воздействия вазодилататоров (ацетилхолин, брадикинин, гистамин, серотонин, простагландины и др.); в некоторых органах может иметь место спазм сосудов с различной локализацией в зависимости от вида животного (сосудов легких у кролика, мышечных сфинктеров печеночных вен у собак); нарушается свертываемость крови, с одной стороны это может быть понижение свертываемости под влиянием гепарина тучных клеток, с другой - повышение вследствие активации фактора Хагемана и, например, при анафилактическом шоке кровь аорты и крупных сосудов имеет пониженную свертываемость, а кровь капилляров - повышенную; может развиваться отек в различных органах и тканях: коже, ЖКТ.

3. Освобождающиеся биологически активные вещества раздражают рецепторные окончания афферентных чувствительных волокон, формируя самые различные субъективные ощущения: гистамин вызывает острое чувство жжения и зуд, кинины являются медиаторами боли. Поток импульсов от рецепторов в сочетании с нарушением кровообращения и газообмена в головном мозге может привести к тяжелым нарушениям функции нервной системы, вплоть до развития шока.

Разделение аллергических реакций на реакции ГНТ и ГЗТ возникло в начале века. Уровень научных знаний того времени еще не позволял провести другую классифика-

цию, поэтому поделили по внешнему клиническому проявлению. Дальнейшее изучение механизмов показало, что такое внешнее проявление имеет под собой определенную материальную базу: по механизму формирования иммунного ответа ГНТ обеспечивается реакциями гуморального иммунитета в сенсibilизированном организме, что создает высокую скорость ответа; ГЗТ обеспечивается реакциями клеточного иммунитета - Т-лимфоцитами.

Формы проявления ГНТ у человека различны. Незнание механизмов развития каждого конкретного заболевания не позволяло четко классифицировать их, поэтому и были выделены такие группы, само название которых говорит о беспомощности классификаций: анафилаксии (беззащитность), атопические болезни (странные). В настоящее время по механизму развития иммунологической стадии, т.е. по интимному механизму иммунного ответа (сама эта фаза предопределяет клинику и диктует тактику лечения), аллергические болезни подразделяют на 5 типов. Причем эта классификация не отрицает ранее существующие, а только подводит под нее научную основу и более четко распределяет конкретные формы проявления аллергии.

В начале 70-х годов Кумбсом и Джелом (Coombs, Cell) была предложена патогенетическая классификация гиперчувствительности, основанная на различии в механизмах протекания иммунологической стадии аллергии. В соответствии с этой классификацией все аллергические реакции подразделяют на 5 типов:

**1. Острые анафилактические реакции.** Развитие и клиническая картина этих реакций обусловлена взаимодействием циркулирующего антигена с предварительно сенсибилизированными цитотфильными антителами, т.е. антителами, связанными с пассивно-чувствительными клетками: базофильными гранулоцитами и тучными клетками, которые при этом взаимодействии освобождают вазоактивные вещества.

**2. Цитотоксические или цитолитические реакции.** Развитие реакций обусловлено взаимодействием циркулирующих антител с антигенами, расположенными на поверхности мембран клеток. При этом возможны два варианта происхождения мембран: то ли они принадлежат непосредственно самой клетке (антиген принадлежит клетке), то ли это гаптены (в частности лекарственные препараты), сорбированные на поверхности клеточной мембраны.

**3. Тканевое повреждение комплексом «антиген-антитело».** Реакция обусловлена действием комплекса «антиген-антитело», свободно диспергированного в крови, на эндотелий и базальные мембраны мелких сосудов и клеток тканей.

**4. Замедленная гиперчувствительность клеточно-го типа.** Развитие реакции связано с взаимодействием антигена с иммунными клетками - Т-лимфоцитами, несущими на себе или особые антитела (Ig M), или рецепторы. Активированные Т-лимфоциты после такого взаимодействия выделяют лимфокины и развивается реакция тканевого повреждения.

**5. Рецепторно-опосредованный или «стимулирующий» тип гиперчувствительности.** Предполагает эффекты, связанные со стимуляцией или торможением клеточных рецепторов.

Разберем последовательно каждый из этих типов аллергических реакций и формы их клинических проявлений.

**1. Острые анафилактические реакции.** По своим проявлениям выделяют анафилаксию общую (анафилактический шок) и анафилаксию местную, которую тоже подразделяют на анафилаксию кожи (крапивница, отек Квинке) и анафилаксию дыхательных путей (сенная лихорадка, поллинозы, аллергическая бронхиальная астма).

Анафилактический шок развивается в случае введения в сенсибилизированный организм антигена. В ходе сенсибилизации, при первичном введении антигена, например, яичного альбумина, лошадиной сыворотки, происходит образование цитотфильных иммуноглобулинов типа E. Они адсорбируются на базофильных гранулоцитах в крови, закрепляясь на них длинной Fc-частью. Остается свободной для контакта с антигеном Fab-цепь. Повторное попадание антигена в организм приводит к тому, что он захватывается Fab-фрагментом антитела - сам факт образования этого комплекса вызывает дегрануляцию базофилов и массивное освобождение в кровь вазоактивных веществ, в первую очередь гистамина и серотонина, с последующим запуском всех механизмов патохимической стадии. Развивается патофизиологическая стадия с картиной анафилактического шока (рис.4).

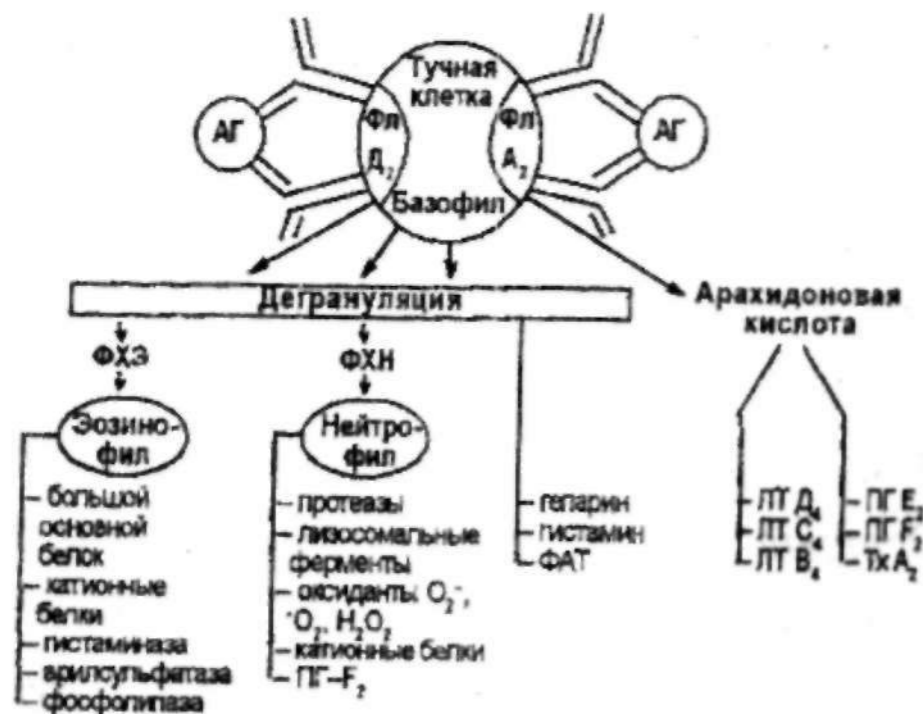


Рис. 4. Взаимодействие клеток и образование медиаторов аллергических реакций I типа

Проявления анафилактического шока у различных представителей животного мира разные:

- у морских свинок смерть наступает при явлениях картины бронхоспазма, что выявляется наглядно на вскрытии, когда обнаруживаются вздутые легкие;
- у кроликов ведущим является спазм легочных артерий и связанное с ним резкое расширение правого сердца;
- у собак происходит спазм сфинктеров печеночных вен, резко падает артериальное давление, появляются неврологические синдромы: атаксия, параплегия;
- у человека картина анафилактического шока больше всего сходна с проявлениями его у морской свинки: развивается спазм бронхиол с нарушением вентиляции легких, падает артериальное давление, температура тела, свертываемость крови. Иногда наблюдается отек головно-

го мозга. Смерть может наступить буквально в течение нескольких минут от момента начала развития шока.

Причиной развития анафилактического шока могут быть самые различные аллергены, к которым был предварительно сенсibilизирован организм: лекарства, сыворотки, вакцины, компоненты пищи, укусы насекомых и т. д. Тяжелый шок может развиваться от ничтожных доз аллергена: от шприца, которым ранее делали инъекции пеницилина человеку, чувствительному к нему.

Локальные реакции первого типа встречаются гораздо чаще, и в последние десятилетия получают все большее распространение. При локальных реакциях антиген взаимодействует с антителом (Ig E), закрепившемся на тучных клетках тканей. Как уже упоминалось, это вызывает освобождение гистамина (результат - жжение, зуд), серотонина и других медиаторов, что в комплексе резко повышает сосудистую проницаемость и развивается острая воспалительная реакция экссудативного типа с выраженным отеком.

При кожной реакции появляется крапивница. Отек Квинке может развиваться при поражении, как кожи, так и слизистых. Поллинозы (сенная лихорадка) приведут к развитию острого экссудативного воспаления в слизистых оболочках носоглотки, дыхательных путей, конъюнктивы глаз с соответствующей клинической картиной.

У этих больных зачастую наблюдается эозинофилия. Развивается она вследствие того, что наряду с vasoактивными веществами из тучных клеток выделяется эозинофильный хемотаксический фактор, который привлекает



эозинофилы. Их количество увеличивается в крови и в очаге. Медиаторы, выделяемые эозинофилами, разрушают первичные медиаторы, выделившиеся из тучных клеток: это гистаминаза, фосфолипаза и др. Таким образом, эозинофилы должны осуществлять контроль над выраженностью аллергической реакции. Возможно, эозинофилия носит защитный характер.

Аналогична по механизму развития бронхиальная астма при аллергии. Вызывают ее аллергены самого различного происхождения: в 50 % случаев комнатная пыль, далее пыльца растений, опущенный эпителий, шерсть животных (собаки, кошки в условиях замкнутой, изолированной квартиры и круглосуточного постоянного содержания их в ней), лекарственные препараты и т.д. Обнаруживается большое содержание иммуноглобулинов E в тучных клетках бронхиол. Попадание антигена запускает патохимическую стадию: гистамин, серотонин, ацетилхолин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии и т.д. И как результат - клинические (патофизиологические) проявления: спазм бронхиол, накопление слизи, скопление эозинофилов в бронхиальной ткани. Развивается приступ бронхиальной астмы с экспираторной одышкой.

Не останавливаясь на полном комплексе терапевтических мероприятий, рекомендуемых при острых анафилактических реакциях, упомянем только о специфических методах лечения: этим больным показаны антигистаминные препараты при всех формах заболеваний. Кроме этого возможно проведение гипосенсибилизации ~ профилактической десенсибилизации путем введения парентерально

постепенно нарастающих доз антигена с интервалом в 1 - 3 недели до 50 раз. Предполагается, что в этом случае в организме в ответ на введение этого антигена стимулируется продукция антител Ig G и Ig A, которые не являются цитотфильными. А при последующих попаданиях в организм антигена, они будут конкурировать с Ig E (цитотфильным), свяжут большую часть попавшего антигена и не дадут развиться реакции тучных клеток. Но возможна эта десенсибилизация только при выявлении специфического антигена.

## *2. Цитотоксические или цитолитические реакции.*

В ходе этой реакции происходит уничтожение клетки в результате взаимодействия антител с антигеном клеточной мембраны. В процесс клеточной деструкции в этих случаях часто вовлекается система комплемента. В другом случае антиген мембраны может быть собственным антигеном клетки: наиболее демонстративным примером такой патологии являются аутоиммунные гемолитические анемии, гемолитическая болезнь новорожденных и др. В одном случае причиной появления антител к клеткам является изменение антигенной детерминанты мембраны в результате присоединения к ней какого-либо гаптена. Зачастую ими являются лекарственные препараты (пенициллин, стрептомицин и др.), адсорбированные, например, на эритроцитарных мембранах и это приводит, опять же к гемолизу эритроцитов и развитию гемолитической анемии (рис. 5).

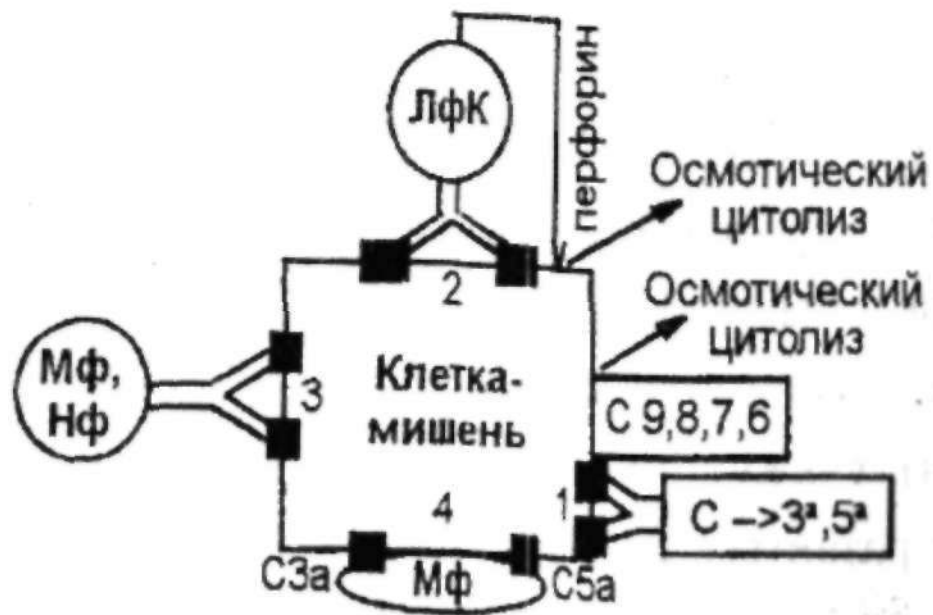


Рис. 5. Механизмы разрушения клеток при цитотоксических реакциях 2 типа

Резус-конфликт возникает между матерью и плодом в тех случаях, когда резус-отрицательная мать беременна резус-положительным плодом. При первой беременности опасность резус-конфликта не столь велика, однако, даже при ней в ходе родов (наиболее массированный контакт) происходит нарушение структуры плаценты и в кровь ребенка может проникнуть значительное количество резус-антител и вызвать гемолиз эритроцитов. Наибольшая опасность для плода возникает при повторных беременностях, при которых резус-конфликт (если он наметился) приводит к развитию полной картины гемолитической болезни новорожденных.

Изучение механизмов развития этой иммунной патологии помогло разработать меры профилактики гемолитической болезни новорожденных.

Было замечено, что в тех случаях, когда помимо резус-несовместимости между матерью и плодом существует еще и несовместимость по АВО-антигенам, не наблюдается случаев гемолитической болезни новорожденных. Объяснялось это тем, что эритроциты плода, проникшие в организм матери, разрушались изогемагглютинами матери, направленными против АВО-антигенов, до того, как они смогли вызвать развитие иммунного ответа. В настоящее время, в период беременности и перед родами матерям вводят очищенный гаммаглобулин, представляющий концентрированный экстракт резусных антител, задача которых разрушать эритроциты плода и не допустить развития иммунного ответа организмом матери.

Цитотоксический механизм повреждения эритроцитов имеет место при приобретенных аутоиммунных гемолитических анемиях. Вследствие неизвестных причин в организме развивается иммунный ответ против собственных эритроцитов. Предполагаются два механизма: возможно, это освобождение ранее глубоко расположенных антигенов, что и привело к образованию антител; другая гипотеза предполагает, что при аутоиммунных гемолитических анемиях происходит первичное изменение клеток (мутации) иммунной системы, что и приводит к образованию антител к нормальным антигенам мембран эритроцитов. Большая часть этих антител относится к классу Ig G, одновременно обнаруживается и повышение титра Ig A и Ig M.

Возможно развитие и лекарственной приобретенной аутоиммунной анемии. Иммунный ответ обусловлен об-

разованием на мембране эритроцитов чужеродных детерминант вследствие присоединения гаптен, роль которых в данном случае играют лекарственные препараты: пенициллин, стрептомицин, ПАСК, индометацин, пирамидон, фенацетин, хинин, хинидин и др. В иммунном ответе образуются антитела, относящиеся к классу Ig G. Взаимодействие антитела с антигеном на поверхности мембраны эритроцита не только повреждает мембрану, но и способствует фиксации на ней комплемента, что окончательно вызывает гемолиз эритроцита.

3. *Тканевое повреждение комплексом «антиген-антитело».* В основе патогенеза данного тканевого повреждения лежит образование комплекса «антиген-антитело», с последующим вовлечением в повреждающую реакцию компонентов комплемента. При этом клинические проявления этого взаимодействия обусловлены задержкой этих комплексов в посткапиллярных венулах различных органов, с последующим вовлечением в процесс вследствие лейкотаксического действия сегментоядерных гранулоцитов, развитие фагоцитоза и переваривание иммунных комплексов, освобождение при этом ферментов лизосом, вазоактивных веществ приводит к повреждению сосудистой стенки, окружающих клеток, развитию отека, геморрагии или некроза. Развиваются системные поражения периферических сосудов, которые обозначаются термином «васкулиты», они могут иметь место при самых различных заболеваниях.

Примером заболевания, развивающегося вследствие тканевого повреждения комплексом «антиген-антитело» является сывороточная болезнь, которая возникает при

введении больным большого количества чужеродной сыворотки, например, при введении лошадиных противотоксических сывороток (при дифтерии, столбняке и т.д.). Ведущую роль в развитии сывороточной болезни будут играть балластные белки лошадиной сыворотки, которые вовлекутся в циркулирующую кровь. Присутствие их в организме вызывает образование антител (Ig G и Ig M). В условиях избытка антигена будут образовываться комплексы «антиген-антитело» и оседать в виде преципитатов в сосудах. При сывороточной болезни наблюдается развитие васкулитов кожи, слизистых, поражаются суставы, возможно поражение почек, миокарда. К этой группе патологий относятся болезни «иммунного комплекса», т.е. заболевания с характерными чертами васкулитов, развившиеся при воздействии вирусов, бактерий, паразитов, аутоиммунных нарушений и т.д.

*Гломерулонефрит* - является примером болезни иммунного комплекса, при нем происходит оседание комплекса «антиген-антитело» на базальной мембране сосудов почечных клубочков, далее идет развитие всех стадий, характерных для иммунных повреждений и, естественно, клиническая картина острого гломерулонефрита.

*Ревматоидный артрит* - является другим примером болезней иммунного комплекса. Осаждение иммунных комплексов происходит в сосудах суставов. Но здесь интересным моментом является то, что в результате взаимодействия инфекционного агента с Fc-фрагментом Ig G меняется его антигенная структура и Fab-фрагмент соседней молекулы Ig G будет реагировать как антитело с этим Fc-

фрагментом-антигеном. Эти комплексы могут образовываться непосредственно в тканях сустава и циркулировать в крови. Системная красная волчанка характеризуется образованием многочисленных антител к собственным тканям и поражением иммунными комплексами почек, суставов, кожи, сердца. В частности, в почках развивается классический иммунокомплексный гломерулонефрит.

Локальным проявлением этого типа тканевого повреждения является феномен Артюса, который развивается при повторном введении в кожу антигена, в частности лошадиной сыворотки кроликам. После второй-третьей недели сенсибилизации на месте введения образуется гиперемия, отек, инфильтрация. Феномен Артюса объясняется повреждением ткани иммунным комплексом вследствие локального накопления избытка антигена, но с другой стороны он как бы представляет переходный этап к гиперчувствительности замедленного типа, т.к. при нем выражен компонент инфильтрации очага повреждения лейкоцитами. Гистамин, вероятно, особой роли не играет.

*4. Замедленная гиперчувствительность клеточного типа* - такой тип гиперчувствительности, при котором ответ на внедрение антигена развивается через 24 - 48 часов и медируется иммунокомпетентными клетками - Т-лимфоцитами. Известен целый ряд проявлений гиперчувствительности, обусловленный клеточной реакцией. Она может развиваться в ответ на внедрение в сенсибилизированный организм микроорганизмов или их токсинов. Классическим примером является туберкулиновая проба. Суть ее состоит в том, что если в сенсибилизированный

организм внутрикожно ввести туберкулин, то в месте введения антигена начинают накапливаться Т-лимфоциты, обладающие специфическими рецепторами, развивается инфильтрация по клеточному типу. В отличие от феномена Артюса здесь мало сегментоядерных гранулоцитов, а преобладают лимфоциты. Взаимодействие лимфоцитов с антигенами приводит к освобождению лимфокинов: фактора, ингибирующего миграцию моноцитов, кожно-реактивный фактор, способствующий клеточной экссудации, митогенный фактор, вызывающий бласттрансформацию лимфоцитов и ряд других. Развивается отек, гиперемия, инфильтрация тканей, возможен некроз тканей. Эта реакция наблюдается при сифилисе, проказе, грибковых Поражениях и других инфекциях.

По этому же механизму развивается кожная повышенная чувствительность к различным химическим соединениям, так называемые контактные дерматиты.

Клеточными реакциями обеспечивается трансплантационный иммунитет, т.е. по четвертому типу гиперчувствительности, гиперчувствительности замедленного типа происходит отторжение трансплантата. Можно выделить три фазы в реакции отторжения трансплантата. В первую фазу происходит распознавание антигенных свойств трансплантата: Т-хелперы контактируют с эндотелиальными клетками сосудов пораженного органа или вступают в непосредственный контакт с клетками трансплантата, проникнув в него. Затем в фазе иммунизации, после распознавания чужеродного антигена, происходит выделение Лимфоцитами лимфокинов-медиаторов клеточного имму-

нитета, которые уже медируют весь комплекс последующих изменений в эффекторной фазе - фазе отторжения. Т-хелперы взаимодействуют с Т-эффекторами, В-лимфоцитами и макрофагами. Все они начинают выделять гуморальные цитотоксические факторы, в реакцию вовлекается система комплемента. Все это приводит к отторжению трансплантата в среднем за 5-15 дней.

Необходимым условием возникновения у реципиента трансплантационного иммунитета, т.е. развития реакции отторжения трансплантата, является попадание в организм реципиента чужеродных антигенных веществ ткани донора - трансплантационных антигенов.

*5. Рецепторно-опосредованный или «стимулирующий» тип гиперчувствительности.* Предполагает эффекты, связанные со стимуляцией или торможением клеточных рецепторов.

Антигенами в реакциях 5 типа являются вещества, выполняющие медиаторную посредническую роль в межклеточном взаимодействии, - нейромедиаторы (например, ацетилхолин), гормоны (например, инсулин, тиротропный гормон), другие биологически активные соединения. Не исключено, что антигенами являются и структурные аналоги названных выше агентов.

Указанные вещества, контактируя с В-лимфоцитами, инициируют их трансформацию в плазматические клетки и активируют процесс синтеза ими антител. Последние представлены главным образом, Ig G. Образовавшиеся антитела взаимодействуют с рецепторными структурами клетки. Если рецептор активирует в клетке какой-либо

процесс, то этот эффект называют стимулирующим. Если, напротив, какая-либо реакция тормозится антителом, то такой эффект обозначают как ингибирующий.

### ***Нарушения трансплантационного иммунитета***

В основе своей имеют нарушения толерантности и гиперчувствительность замедленного типа.

### ***Виды трансплантации .***

В зависимости от локализации пересаженного органа различают:

1. Ортоотопическую трансплантацию - пересадка органа на место утраченного.
2. Гетеротопическую трансплантацию - пересадка органа на другое, несвойственное ему место.

С точки зрения иммунологии различают:

1. Ауто трансплантацию - перенос трансплантата в пределах одного организма.
2. Алло (гомо) трансплантацию - это пересадка органов и тканей между организмами одного и того же вида.
3. Ксено (гетеро) трансплантацию - это пересадка органов в пределах разных видов.

*Гены гистосовместимости* - гены локусов, кодирующих антигены гистосовместимости. По своему значению для реакции отторжения трансплантата они делятся на сильные и слабые генные комплексы.

*Главный комплекс гистосовместимости (МНС)* - генная область, кодирующая антигены гистосовместимости и играющая важную роль в реакции отторжения трансплантата. Этот комплекс также кодирует способ-



ность к иммунному ответу на многочисленные антигены, склонность к определенным заболеваниям, синтез компонентов комплемента. Наиболее изученными являются комплекс HLA у человека и H2 у мышей.

МНС у человека содержит 3 класса генов:

1. Гены 1-го класса кодируют трансмембранный полипептид, связанный с бета-2-микроглобулином на поверхности клетки. Антигены этого класса находятся на поверхности всех клеток человека, за исключением клеток ворсинчатого трофобласта и обозначаются как HLA A, B, C.

2. Гены 2-го класса кодируют трансмембранный гетеродимер.

Антигены этого класса ассоциированы с В-лимфоцитами и макрофагами. Появление их на эндотелиальных и эпителиальных клетках может индуцироваться гамма-интерфероном.

3. Гены 3-го класса кодируют компоненты комплемента, участвующие в образовании C3-конвертаз.

*Первичное отторжение трансплантата* - отторжение организмом реципиента аллогенного трансплантата через 7 - 10 дней после пересадки. Механизм: периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами с последующим тромбозом сосудов.

*Вторичное отторжение трансплантата (феномен «second-set»)* - отторжение вторичного трансплантата того же донора или от другого, идентичного первому по сильным антигенам гистосовместимости, протекающее быстрее и качественно иначе, чем первичное. Реакция максимально выражена через 6 - 8 дней.

*Феномен «белый трансплантат»* - ускоренное отторжение трансплантата, пересаженного после отторжения первичного трансплантата того же донора. Является результатом отсутствия приживления и васкуляризации, обусловленного реакцией антиген-антитело.

*Реакция «трансплантат против хозяина»* - это реакция, обусловленная цитотоксической активностью иммунокомпетентных лимфоцитов аллотрансплантата, которые распознают клеточные структуры реципиента как чужеродные. Эта реакция проявляется:

1) при наличии у реципиента, по крайней мере, одного антигена, который отсутствует у донора;

2) при снижении иммунокомпетентности организма реципиента;

3) при пересадке иммунокомпетентных клеток:

а) плоду или новорожденному животному (болезнь рант);

б) животным, у которых предварительно была выработана толерантность к антигенам донора;

в) людям или животным с явным нарушением иммунной системы, например, после рентгеновского облучения (вторичная гомологичная болезнь).

Реакция «трансплантат против хозяина» характеризуется поражением органов и тканей иммунной системы реципиента (т.е. развитием своеобразного иммунодефицитного состояния), повреждением кожи, желудочно-кишечного тракта (особенно в зоне расположения пейеровых бляшек), печени.

## *Аутоиммунные болезни*

Аутоиммунные (аутоаллергические) болезни представляют собой группы заболеваний, основным механизмом развития которых являются реакции сенсibilизированных лимфоцитов и аутоантител с тканями организма.

В роли аутоантигенов могут выступать:

1) естественные, первичные антигены (неизменная ткань хрусталика глаза, щитовидной железы, яичка, нервной ткани);

2) приобретенные, вторичные (патологически измененные ткани) антигены как инфекционной, так и не инфекционной природы.

Неинфекционные аутоантигены по происхождению своему могут быть ожоговым, лучевым, холодовым и др., а инфекционные - комплексными и промежуточными.

Появление естественных аутоантигенов связывают с нарушением физиологической изоляции органов и тканей, по отношению к которым отсутствует иммунологическая толерантность. Известно, что в период созревания лимфоидной ткани возникает иммунологическая толерантность к антигенам всех органов и тканей, кроме тканей глаза, щитовидной железы, семенников, надпочечников, головного мозга, нервов. Считается, что антигены этих органов и тканей отграничены от лимфоидной ткани гистогематическим барьером.

Механизмы проявления приобретенных аутоантигенов неоднозначны. Согласно концепции Ф. Бернета, в этих условиях образуются «запретные» клоны клеток, которые участвуют в иммунологических реакциях против различных компонентов тканей.

Приобретенные неинфекционные аутоантигены могут появляться при воздействии на ткани физических и химических факторов, под влиянием лекарственных препаратов. В образовании аутоантигенов в этих условиях большое значение отводится гаптенному механизму.

Появление инфекционного комплексного аутоантигена (комплексы ткань-микроб, ткань-токсин) ведет к тому, что возникающие в этих условиях аутоантитела реагируют не только с микробом, но и с тканью, что и определяет возможность развития аутоагрессивного процесса.

Близкая ситуация возникает в том случае, когда появляются перекрестно реагирующие антигены, т.е. антигены микробов, имеющие общие детерминанты с антигенами ткани. Доказана, например, антигенная общность 5-го серотипа бета-гемолитического стрептококка и ткани почечных клубочков, клебсиеллы и ткани легких, некоторых штаммов кишечной палочки и ткани слизистой оболочки толстой кишки и др.

Инфекционные промежуточные антигены (вирусиндуцированные), которые отличаются по своим антигенным свойствам, как от клетки, так и от вируса, способны индуцировать продукцию антител и тем самым вызывать аутоиммунное повреждение клеток и тканей.

Однако основной причиной аутоиммунизации считают нарушения в центральном органе иммуногенеза - тимусе, которые приводят к потере способности естественных иммунодепрессантов подавлять функцию Т-клеток.

## ***Классификация аутоиммунных болезней***

1-я группа. *Органоспецифические аутоиммунные болезни* (болезнь Хашимото, энцефаломиелит, полиневрит, рассеянный склероз, идиопатическая аддисонова болезнь, асперматогения, симпатическая офтальмия). Их возникновение провоцирует инфекция, особенно вирусная, хроническое воспаление и др. Аутоиммунизация развивается в связи с повреждением физиологических барьеров иммунологически обособленных органов, что позволяет иммунной системе реагировать на их антигены выработкой аутоантител и сенсibilизированных лимфоцитов. При этом в органах развиваются изменения, характерные преимущественно для реакции ГЗТ.

2-я группа. *Органонеспецифические аутоиммунные болезни* (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия, дерматомиозит, вторичная гемолитическая анемия и тромбоцитопения). В этих случаях нарушения контроля иммунологического гемостаза лимфоидной системы связаны с генетическими факторами, вирусной и бактериальной инфекцией, ионизирующим излучением. Аутоиммунизация развивается к антигенам многих органов и тканей, не обладающих органной специфичностью. В органах и тканях при этих заболеваниях наблюдаются изменения, характерные для реакций как ГЗТ, так и особенно ГНТ.

3-я группа. Это *определенные формы* гломерулонефрита, гепатита, хронического гастрита и энтерита, неспецифический язвенный колит, цирроз печени, ожоговая болезнь, аллергические анемии, агранулоцитоз, лекарствен-

ная болезнь. Изменения антигенных свойств тканей и органов, т.е. образование аутоантигенов при этих заболеваниях, связано прежде всего с денатурацией тканевых белков при ожоге, травме, хроническом воспалении, вирусной инфекции. Образование аутоантигена возможно при воздействии бактериального антигена, особенно перекрестно реагирующего. В этих случаях с аутоиммунизацией связано не возникновение заболеваний, а прогрессирование характерных для него органных изменений, которые отражают реакции ГЗТ и ГНТ.

## **Патофизиология водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия.**

### ***Нарушения водного обмена***

При оценке водного баланса и обмена воды в организме у человека необходимо учитывать следующие обстоятельства:

1. Механизмами гомеостаза обеспечивается постоянство общего содержания воды в организме, количество которой составляет 60 - 70 % от массы тела. Из этого количества ежедневно обменивается около 2,5 л воды. Положительный водный баланс приводит к накоплению избытка воды в организме и развитию гипергидратации, отрицательный - создает дефицит воды, который именуется гипо- или дегидратацией.

2. Вся мобильная вода организма располагается в двух водных секторах или разделах: внутриклеточном и внеклеточном, каждый из которых содержит соответственно 72 % и 28 % от общего количества воды в организме. Эти сектора отделяются друг от друга цитоплазматической мембраной, обладающей избирательной проницаемостью для осмотически активных веществ, что во многом предопределяет характер перераспределения воды по секторам.

Во внеклеточном секторе, в свою очередь, могут быть выделены:

- внутрисосудистый сектор, образованный кровеносной и лимфатической системами;

- интерстициальный сектор, располагающийся между наружными стенками микроциркуляторных сосудов и цитоплазматической мембраной клеток;

- трансцеллюлярный сектор, включающий воду внутренних полостей: спинномозговая, внутрисуставная и внутриглазная жидкости, вода плевральной и брюшинной полостей.

Нарушение водного баланса в секторах проявляется в виде внутри- или внеклеточных гипер- и гипогидратаций. Следует отметить, что во внеклеточном секторе, в свою очередь, возможно перераспределение водных объемов между сосудистым, интерстициальным и трансцеллюлярным пространствами. При этом наиболее подвижным и подверженным изменениям является интерстициальный сектор, с которого обычно начинаются все изменения водного баланса.

3. Суммарная осмотическая концентрация в каждом из водных секторов одинакова и составляет в норме 285 мосм/л. Но вместе с тем различия в концентрациях белков в клетках, плазме крови и интерстициальной жидкости, наличие ионной асимметрии - преобладание калия, магния и фосфатов во внутриклеточном секторе, ионов хлора, бикарбонатов и натрия во внеклеточном, а также механизмы активного транспорта, обуславливающие возможность перераспределения анионов и катионов, создают предпосылки для изменения осмотической активности и соответствующих перемещений воды в зоны повышенной осмотической концентрации.

Единой общепринятой классификации нарушений водно-электролитного баланса не существует. Прежде всего, принято делить эти нарушения в зависимости от изменений объема воды на:

*1. Положительный водный баланс:*

- гипергидратация;
- отеки.

*2. Отрицательный водный баланс (гипогидратация).*

Каждая из форм по Гамбиргер и соавт. (1952) подразделяется на:

- 1) экстрацеллюлярную;
- 2) интерацеллюлярную;
- 3) тотальную.

В зависимости от осмотической концентрации гипер- и гипогидратации подразделяют на:

- 1) изоосмолярную;
- 2) гипоосмолярную;
- 3) гиперосмолярную.

***Изоосмолярная гипергидратация***

Простейшим примером изоосмолярной гипергидратации служит вливание больших количеств физиологического или рингеровского раствора в эксперименте или больным в послеоперационном периоде. Подобное состояние бывает также при разного видах отеках, если вводятся достаточные количества воды и соли. Поскольку изотоничная жидкость накапливается при этом главным образом в интерстициальном секторе, то сущность этой гипергидратации сводится к отечному синдрому. В от-

дельных случаях, когда изотоничная жидкость накапливается в трансцеллюлярном секторе - полостях брюшины, перикарда, плевры и т.д. то речь идет о формировании водянок.

Изоосмолярная гипергидратация не вызывает перераспределения жидкости между внутри- и внеклеточными фазами, осмотические свойства которых не изменены. Увеличение общего объема воды в теле совершается за счет внеклеточной жидкости, отсюда развитие гипертензии.

***Гипоосмолярная гипергидратация***

Гипоосмолярная гипергидратация или водное отравление возникает при избыточном накоплении воды без соответствующей задержки электролитов. Это нарушение может возникнуть при проведении перитонеального диализа против гипоосмотического раствора, когда поступление воды превосходит способность почек к ее выделению, что имеет место при повышенной продукции АДГ или олигоанурии. Она может возникать в результате внутривенного вливания больших количеств изотонического раствора глюкозы, которая быстро потребляется клетками.

Причинами ее могут быть: избыточные потребления жидкостей, длительная бессолевая диета, патологические процессы с выраженным преобладанием в обмене веществ фазы катаболизма (голодание, туберкулез, гипофизарная кахексия), при которых резко увеличивается образование эндогенной воды.

Избыток воды, прежде всего, накапливается во внеклеточном секторе, а его гипотоничность обуславливает



переход воды в клетки и возникновение внутриклеточной гипергидратации. При водном отравлении вначале падает осмотическая концентрация внеклеточной жидкости благодаря ее разведению избытком воды. Осмотический градиент между «интерстицием» и клетками обуславливает передвижение части межклеточной воды в клетки и их набухание. Объем клеточной воды может повышаться на 15%.

Таким образом, происходит оводнение всех секторов, что и предопределяет развивающуюся клиническую картину: нарастание веса, развитие отеков, ухудшение общего состояния с появлением чувства разбитости и усталости, возникновения рвоты, не приносящей облегчения. В дальнейшем помрачается сознание, возможны судороги и кома.

Лечение сводится к удалению избытка воды всеми возможными средствами: применением потогонных, диуретиков, ограничение приема жидкостей. Под лабораторным контролем инфузируются растворы натрия для нормализации осмотического давления.

### ***Гиперосмолярная гипергидратация***

Гиперосмолярная гипергидратация может возникнуть при введении гипертонических растворов в объемах, превышающих возможность достаточно быстрого выделения их почками, например при вынужденном питье морской воды. При этом происходит передвижение воды из клеток во внеклеточное пространство, ощущаемое как тяжелое чувство жажды.

Гиперосмотическая гипергидратация характеризуется положительным водным и электролитным балансом, с преобладанием избытка электролитов. Причинами развития этого нарушения могут быть:

- избыточное потребление гипертонических солевых растворов (питье морской воды, введение электролитов на фоне ограниченной функции почек);
- почечная недостаточность, сводящаяся к нарушению выведения солей;
- гиперальдостеронизм при опухолях надпочечников.

При гиперосмотической гипергидратации события предопределяются гипертоничностью внеклеточного сектора, которая приводит к обезвоживанию клеток. Таким образом, клинические проявления складываются из признаков внеклеточной гипергидратации - отеки, повышение объема циркулирующей крови и венозного давления, в последствии расстройства кровообращения, а также симптомов внутриклеточного обезвоживания - выраженное чувство жажды, возбуждение, беспокойство или, в последствии, заторможенность при развитии комы.

Лечение гиперосмотической гипергидратации сводится к удалению из организма избытка солей и воды. Для этого используются осмотические диуретики и салуретики.

### ***Изоосмолярная (нормоосмотическая) дегидратация***

Нормоосмотическая дегидратация развивается при эквивалентных потерях воды и электролитов, обезвоживание развивается на фоне сохраненной изотоничности секторов. Причинами таких дегидратаций могут быть любые повреждения, ведущие к потере изотонических жидко-

стей организма: крови, плазмы или тканевой жидкости при травмах, операциях, ожогах, утрата секретов желез при фистулах желудочно-кишечного тракта.

Патогенез и клинические проявления осмоотической дегидратации определяются уменьшением объема внутрисосудистого сектора и сводятся к нарушениям кровообращения: тахикардии, падению артериального давления, вплоть до развития гиповолемического шока. Потеря секретов пищеварительного тракта, в дополнение к этому может сказаться на кислотно-основном равновесии, приводя к метаболическим ацидозам или алкалозам. Поскольку потери жидкости идут в основном из внеклеточного сектора, то утрата ее в количестве 6 - 7 % от веса тела, уже является угрожающей для жизни.

Лечение таких больных сводится к введению изотоничных растворов электролитов, при необходимости - коллоидов и белков, противошоковым мероприятиям и коррекции кислотно-основного равновесия.

### ***Гипоосмолярная дегидратация***

Это состояние развивается в тех случаях, когда организм теряет много жидкости, содержащей электролиты, а возмещение потери происходит меньшим объемом воды без введения соли. Такое состояние бывает при повторной рвоте, поносе, сильном потении, полиурии (несахарный и сахарный диабет), если потеря воды (гипотонических растворов) частично восполняется питьем без соли. Из осмоотического внеклеточного пространства часть жидкости устремляется в клетки, что приводит к разви-

тию внутриклеточного отека. Чувство жажды при этом отсутствует.

Гипоосмотическая дегидратация характеризуется обезвоживанием, сопровождающим развитие дефицита электролитов (главным образом хлорида натрия), что приводит к гипотоничности секторов.

Причинами осмоотической дегидратации являются нарушения, при которых идет активная потеря водных растворов солей, т.е. происходит как обезвоживание, так и обессоливание. Это может наблюдаться при хронических поражениях почек, гипоальдостеронизме, бесконтрольном использовании диуретиков. Аналогичная картина получается при возмещении потерь гипо или изотоничных жидкостей (обильное потоотделение, рвота, жидкий стул) чистой водой или сладкими напитками.

Развивающийся дефицит воды и солей приводит, прежде всего, к гипоосмолярности и уменьшению объема внеклеточного сектора, обезвоживание которого усугубляется перемещением воды в пока еще изотоничное внутриклеточное пространство. Таким образом, данный тип нарушения водного баланса характеризуется гипогидратацией внеклеточного сектора, сочетающегося с гипергидратацией внутриклеточного.

В клинической картине признаки обезвоживания: снижение эластичности и тургора тканей, нарушения кровообращения, вызванные гиповолемией - падение артериального давления, тахикардия, недостаточное наполнение вен, развиваются параллельно с симптомами оводнения клеток: отсутствие жажды, вплоть до отвращения к воде,

апатия, обмороки, судороги. Тяжесть состояния зависит, прежде всего, от степени снижения концентрации натрия в крови и тканевой жидкости. Потеря воды сопровождается нарастанием гематокрита, что приводит к повышению вязкости крови и нарушения микроциркуляции.

Уменьшение объема циркулирующей крови ведет к уменьшению минутного объема сердца, а, следовательно, и к экстраренальной почечной недостаточности. Объем фильтрации резко падает, развивается олигурия.

Основные усилия в лечении таких больных должны быть направлены на коррекцию осмотического давления введением соответствующих электролитов. Проводить эти мероприятия необходимо под постоянным контролем электролитного баланса.

### *Гиперосмолярная дегидратация*

Гиперосмотическая дегидратация возникает в тех случаях, когда развивающийся дефицит воды превалирует над дефицитом солей, т.е. имеет место абсолютное или относительное преобладание потерь воды, что предопределяет повышение осмотического давления, прежде всего в интерстициальном секторе, а затем и в других. Развивается в результате потери воды, превышающей ее поступление и эндогенное образование. Потеря воды при этой форме происходит с небольшой потерей электролитов. Это может иметь место при сильном потении, гипервентиляции, поносе, полиурии, если утраченная жидкость не компенсируется питьем. Возникновение этой формы обезвоживания связано с двумя группами причин:

- из-за недостаточного поступления воды в организм, либо в связи с отсутствием ее в окружающей среде, либо из-за невозможности ее приема (бессознательное состояние, отсутствие чувства жажды, нарушение глотания);

- избыточные потери организмом гипотоничной жидкости (профузное потоотделение, гипервентиляция, гипотоническая диурезия, несахарный диабет).

На начальных этапах гиперосмотической дегидратации преимущественные потери воды происходят из интерстициального сектора, что создает тенденцию в нем к гиперосмолярности. Это неизбежно вызывает переток воды из внутриклеточного сектора, способствуя внутриклеточному обезвоживанию. В последующем уменьшается объем внутрисосудистого сектора. Соответственно этому складываются клинические проявления: на фоне признаков общего обезвоживания - сухости кожи и слизистых, утраты эластичности и тургора тканей, все отчетливее проявляются симптомы внутриклеточного обезвоживания, в особенности, нервных клеток - появляются апатия, слабость, адинамия, которые могут смениться возбуждением, беспокойством и судорогами, все мучительнее становится жажда. В далеко зашедших случаях падает артериальное давление и нарушается сердечная деятельность. Дефицит воды свыше 8 литров (10 - 20 % от веса тела) является критическим.

Большая потеря воды с мочой бывает при так называемом осмотическом диурезе. Гиперосмолярная дегидратация значительно легче возникает у грудных детей, чем у взрослых. В грудном возрасте большие количества воды

почти без электролитов могут теряться через легкие при лихорадке, умеренном ацидозе и в других случаях гипервентиляции. Кроме того, у грудных детей недостаточно развита концентрационная способность почек.

Преобладание потери воды над выделением электролитов приводит к увеличению осмотической концентрации внеклеточной жидкости и передвижению воды из клеток в экстрацеллюлярное пространство, что приводит у обезвоживанию клеток, которое вызывает мучительное чувство жажды, усиление распада белка, повышение температуры.

В ходе лечения необходимо восстановить объемы водных секторов и осмотическую концентрацию в них. Это достигается питьем воды, а при необходимости экстренных вмешательств - инфузиями 5 % раствора глюкозы.

**Отек** - типовой патологический процесс, характеризующийся избыточным накоплением жидкости в межклеточном пространстве, в результате нарушения обмена между плазмой крови и периваскулярной жидкостью. **Водянкой** называют накопление внеклеточной жидкости в полостях тела, например, водянку брюшной полости называют **асцитом**, плевральной полости - **гидроторакс**. Отечная жидкость называется **транссудатом**.

По локализации и распространенности отеки делятся на *местные* и *общие*. Для каждого из них характерны свои патогенетические особенности, что, однако, не исключает участия местных механизмов в развитии общих отеков и наоборот. Возникновение местных отеков обычно связано с повышением проницаемости мембран и гистогемати-

ческих барьеров, изменениями осмотического и онкотического давлений в водных секторах, нарушениями кровообращения в микроциркуляторном русле.

*Общие механизмы развития отеков:*

1. Повышение гидростатического давления в венозном отделе капилляра.
2. Понижение коллоидно-осмотического давления плазмы крови, и, прежде всего развитие гипопротеинемии.
3. Снижение механического противодействия ткани процессу фильтрации, наступающее при ее разрыхлении.
4. Повышение онкотического и осмотического давления интерстициальной жидкости, а также усиление способности белков к связыванию воды (набуханию).
5. Повышение проницаемости гемато-паренхиматозного барьера.
6. Нарушение оттока лимфы.
7. Нарушение нейро-эндокринной регуляции функции почек, и, прежде всего нарушение регуляции экскреции натрия почками.

В зависимости от преобладания одного из перечисленных механизмов *отеки* классифицируются на:

- 1) механические;
- 2) гипоонкотические;
- 3) мембраногенные;
- 4) осмотические;
- 5) лимфогенные;
- 6) смешанные.

*Этиологическая классификация отеков:*

1. Застойные (сердечные).

2. Почечные:
  - а) нефротические;
  - б) нефритические.
3. Воспалительные.
4. Токсические.
5. Голодные или кахектические.
6. Нервнотрофические.
7. Лимфогенные.
8. Эндокринные.
9. Аллергические и анафилактические и т.д.

Наиболее частыми причинами возникновения общих отеков являются нарушения нейро-гуморальной регуляции, при которых запускаются механизмы антинатрийуретической и антидиуретической систем, что приводит к задержке натрия и воды в интерстициальном секторе. При воспалительных поражениях почек, гемодинамических расстройствах, вызванных нарушением функции миокарда, в кровь дополнительно выделяются катехоламины и альдостерон, активируется ренин-ангиотензиновая система. Любой из этих регуляторов способствует удержанию натрия в организме, причем катехоламины и ангиотензин являются механизмами быстрого срабатывания, а альдостерон - отсроченного, но вместе с тем, каждый из них, функционируя в составе системы, способен запускать последующие механизмы. Повышение осмотической концентрации, являющееся следствием влияния указанных регуляторов, приводит к дополнительной выработке вазопрессина и соответственно, задержке воды. Эти механизмы лежат в основе развития нефритических и сердечных отеков.

Не менее весомый вклад в возникновение отеков вносят нарушения, ведущие к снижению онкотического давления плазмы из-за уменьшения концентрации белков в ней. Гипопротеинемия возникает при поражениях почек, ведущих к потере белков с мочой, снижении синтеза плазменных белков в печени при циррозах и других поражениях, белковом голодании, потерях тканевой жидкости. К этой группе относятся нефротические, печеночные, кахектические и голодные отеки.

Многоплановость патогенетических механизмов предопределяет необходимость комплексного подхода при *лечении отеков*:

- прежде всего, следует проводить эффективное лечение основного заболевания;
- должен быть установлен отрицательный водный и электролитный баланс (по натрию), что достигается как ограничением приема воды и хлорида натрия, так и использованием диуретиков и салуретиков;
- рекомендуется применение средств, подавляющих продукцию или снижающих эффект действия вышеуказанных регуляторов;
- при гипопротеинемии необходимы инфузии белковых препаратов крови или кровезаменителей, повышающих коллоидно-осмотическое давление;
- нарушенную проницаемость мембран следует корректировать назначением капилляроукрепляющих и мембраностабилизирующих препаратов: витаминов С и Р, кортикостероидов.

### *Нарушения электролитного обмена*

Минеральные элементы, входя в состав клеток и жидкостей организма, участвуют в пластических и обменных процессах, формировании физико-химических и других констант гомеостаза. Нарушение обмена этих веществ в организме сопровождается отклонениями в показателях гомеостаза, в особенности нарушениях водно-электролитного баланса, изменениями содержания их в крови и формированием определенных клинических симптомов.

*Нарушение обмена натрия.* Натрий является главным внеклеточным катионом, концентрация которого в крови и водных секторах предопределяет в них распределение жидкости и осмотическую активность. Отрицательный баланс натрия в организме возникает при недостаточном поступлении его с пищей (в суточном рационе должно содержаться не менее 10,5 - 12,0 г хлорида натрия), или некомпенсируемых потерях: при рвоте или поносе, с потом, снижении реабсорбции из первичной мочи при поражениях почек или нарушении регуляции их функций (гипоальдостеронизм). Развивающаяся при этом гипонатриемия приводит к снижению осмотического давления во внеклеточном секторе и внутриклеточной гипергидратации, что сказывается на кровообращении, работе нервных клеток, скелетной мускулатуры, почек и других тканей.

В противоположность этому гипернатриемия является следствием либо избыточного поступления поваренной соли с пищей, либо с задержкой выведения натрия из организма при поражении почек или нарушении регуляции их функций. Клиника и патогенез развивающихся нару-

шений складывается из проявлений внеклеточной гипергидратации и отека и клеточной дегидратации, в картине которой ведущее место занимает обезвоживание клеток головного мозга.

*Нарушение обмена калия.* Большая часть калия (95 - 98%) сосредоточена во внутриклеточном секторе, при этом нормальная концентрация его в крови не всегда свидетельствует об отсутствии нарушения его баланса в организме.

Отрицательный баланс калия формируется при недостаточном поступлении его в составе пищи или при избыточных потерях из организма с потом, каловыми и рвотными массами, функциональной недостаточности почек, неконтролируемом применении осмотических диуретиков, гиперальдостеронизме. Развивающаяся гипокалиемия приводит к выходу калия из клеток, следствием чего являются нарушения сократительной деятельности мышечных тканей, в том числе и миокарда, а также кислотно-основного равновесия.

Гиперкалиемия возникает при нарушении выведения калия из организма (анурия, олигурия, гипоальдостеронизм), или при избыточном поступлении его из клеток (ацидоз, гемолиз, обширные ожоги и т.д.). Клинически гиперкалиемия представляет собой опасное осложнение, существенно влияющее на сердечную деятельность, развивается гипотензия, бредикардия, в тяжелых случаях возможна остановка сердца.

*Нарушение обмена кальция.* Кальций необходим для создания кристаллических структур обызвествленных



тканей костей и зубов, помимо этого он содержится в крови и участвует в метаболизме различных тканей, играя особую роль в мышечном сокращении. Уровень ионизированного кальция в крови контролируется паращитовидными и щитовидной железами. Недостаточность паратгормона или гиперпродукция тиреокальцитонина, равно как и нарушение поступления кальция из внешней среды (недостаток в пище, нарушение всасывания в кишечнике), приводят к гипокальциемии, что вызывает повышение нервно-мышечной возбудимости и развитие судорожного синдрома. Гиперпаратиреоз и дефицит тиреокальцитонина способствуют возникновению остеопороза из-за вымывания кальция из костей, вместе с тем происходит обызвествление клеток различных органов и тканей, при этом особенно страдают клетки почечных канальцев и сосуды.

*Нарушение обмена магния.* Магний представляет собой внутриклеточный катион, в большей части сосредоточенный в костной ткани. Помимо этого он является компонентом многих ферментных систем. Обмен магния в организме регулируется эндокринными железами. Тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз и первичный гиперальдостеронизм приводят к гипомагниемии, которая может проявиться в двигательном возбуждении, а в тяжелых случаях возможно развитие судорожного синдрома и психозов. Гипермагниемия формируется при повышенном поступлении его извне, нарушении выделения с мочой и гипотиреозе. В этом состоянии возможно развитие седативного эффекта, а в отдельных случаях и наркотического действия с угнетением дыхательного центра.

### *Нарушение обмена микроэлементов*

Химические элементы, суточная потребность организма в которых не превышает нескольких миллиграмм, называют микроэлементами. Они являются обязательными структурными компонентами многих функциональных белков, входят в состав биологических жидкостей, включаясь на разных этапах в процессы метаболизма.

*Нарушение обмена железа.* Главной молекулярной структурой организма, содержащей в своем составе железо, является ГЕМ - компонент белков миоглобина, цитохромов и гемоглобина. Некоторая часть железа депонирована в ферритине, а транспорт его обеспечивается трансферрином. Суточный баланс железа составляет 1 - 2 мг. Дефицит его возникает при недостаточном поступлении с пищей, нарушении всасывания в кишечнике, но наиболее распространенным механизмом являются кровопотери, при этом ежедневное кровотечение в объеме 3 - 5 мл становится критическим для баланса железа, поскольку потеря 1 мл крови эквивалентна утрате 0,5 мг железа. Все это приводит к железодефицитным анемиям. Положительный баланс железа в тканях с накоплением в форме гемосидерина, развивается при массивном гемолизе или нарушении интермедиарного обмена железа.

*Нарушение обмена меди.* Включаясь в структуру белков - металлопротеидов, медь участвует в катализе окислительно-восстановительных реакций, кроветворении, функционировании клеток нервной системы, печени и др. Нарушение баланса меди отражается на содержании ее в крови. Гипокунриемия развивается при недостаточном

поступлении меди с пищей. Дефицит меди, равно как и нарушение ее метаболизма при недостаточности транспортного белка - церрулоплазмина, наиболее характерно проявляется при наследственном заболевании гепатоцеребральной дегенерации, помимо этого недостаток меди вызывает анемию.

Гиперкуприемия, а также гиперцеррулоплазмиемия могут служить диагностическим признаком при ряде острых и хронических воспалительных заболеваниях печени, почек, злокачественных новообразованиях, однако патогенетические механизмы формирования избытка меди в организме пока неясны.

*Нарушение обмена кобальта.* Кобальт является компонентом ряда гидролитических ферментов, он необходим для нормального кроветворения. При недостаточном поступлении кобальта с пищей могут развиваться анемию и нарушения свертываемости крови. В производственных условиях избыточное поступление солей кобальта вызывает профессиональные острые и хронические отравления. Радиоактивный изотоп кобальта широко используется в медицине для лучевой терапии, стерилизации медицинского оборудования, радиодиагностических исследованиях.

*Нарушение обмена цинка.* Цинк входит в состав различных ферментов: гидролаз, оксидоредуктаз, принимает участие в функционировании и реализации гормонального эффекта гипофиза, поджелудочной и половых желез. При дефиците цинка страдают все виды обмена, нарушается гормональная регуляция, возможна деминерализация кост-

тей. Избыточные поступления цинка в организм встречаются как профессиональные вредности и приводят к острым и хроническим интоксикациям.

*Нарушение обмена фтора.* Наиболее важна роль фтора в формировании зубов и костеобразовании. Недостаточное поступление фтора извне, и в особенности сниженное содержание его в питьевой воде, являются одной из причин кариеса зубов. Вместе с тем избыточное поступление фтора в организм приводит к флюорозу - поражению зубов, сопровождающемуся их разрушением, а также к развитию остеопороза. Не исключается возможность профессиональных интоксикаций фтором в производственных условиях.

*Нарушение обмена йода.* Главным потребителем йода в организме является щитовидная железа. В отдельных эндемических, например, в болотистых и горных местностях, наблюдается дефицит йода в окружающей среде, а соответственно - в воде и пищевых продуктах. Это может привести к формированию эндемического зоба и возможным проявлениям гипофункции щитовидной железы. Повышенное поступление йода в организм приводит к острым и хроническим интоксикациям. В медицине радиоактивные изотопы йода используются для радиодиагностики и радиотерапии.

#### *Нарушения кислотно-основного равновесия*

Постоянство кислотности среды является одним из обязательных условий нормального метаболизма, поскольку оптимум активности ферментов располагается

в узком диапазоне рН. Кислотность среды зависит от концентрации свободных ионов водорода в ней, таким образом, она будет предопределяться соотношением концентрации в реакционной смеси кислот - соединений, способных при диссоциации освободить протоны, и оснований - веществ, участвующих в их связывании. Отсюда с очевидностью вытекает, что катионы натрия, кальция, калия и другие, равно как и анионы сильных кислот, например хлора, не оказывают непосредственного влияния на кислотность среды. Ведущее значение в связывании протонов играют анионы слабых кислот.

В самом процессе обмена веществ, особенно в его катаболической фазе, заложена возможность изменения кислотного баланса. В ходе диссимиляции углеродных скелетов биополимеров и структурных мономеров, в качестве промежуточных метаболитов образуются карбоновые кислоты; конечным продуктом окислительного распада органических соединений является углекислый газ - летучий ангидрид угольной кислоты, что делает его потенциальным источником протонов согласно реакции:

Таким образом, для обеспечения постоянства кислотности среды в организме интенсивность генерации протонов в ходе метаболизма должна соответствовать скорости их нейтрализации и удаления из организма, т.е. оптимальность протекания метаболических реакций, сохранность емкости буферных систем и адекватность функции выделительных органов являются определяющими условиями сохранности кислотно-основного равновесия.

### *Классификация нарушений кислотно-основного равновесия*

*Ацидоз* - это такое нарушение КОС, при котором в крови появляется относительный или абсолютный избыток кислот или недостаток оснований.

*Алкалоз* - это такое нарушение КОС, при котором имеется избыток оснований или недостаток кислот.

Ацидоз бывает:

1. Газовый - дыхательный.
2. Негазовый
  - а) метаболический
  - б) выделительный
  - в) экзогенный
  - г) комбинированный (напр., кетоацидоз + лактоацидоз; метаболический + выделительный; другие сочетания).
3. Смешанный (например, газовый + негазовый при асфиксии)

Алкалоз бывает:

1. Газовый (дыхательный)
2. Негазовый:
  - а) выделительный
  - б) экзогенный

*По степени компенсации все ацидозы и алкалозы подразделяются:*

- 1) на *компенсированные*, это состояния, при которых в уравнении  $pH =$  изменяются абсолютные количества угольной кислоты и натрия гидрокарбоната, но соотношение их остается 1: 20. При этом рН существенно не изменяется, что служит показателем компенсации.

2) декомпенсированные, когда изменяется не только общее количество угольной кислоты и натрия гидрокарбоната, но и их соотношение, о чем свидетельствует сдвиг рН крови за пределы нормы.

### ***Нарушение кислотно-основного состояния (КОС)***

КОС -- соотношение кислот и щелочей в биологических жидкостях, характеризующее кислотно-основной гомеостаз.

#### ***Показатели КОС:***

1. Актуальный рН - фактическая величина отрицательного логарифма концентрации водородных ионов крови. С одной стороны, этот показатель характеризует соотношение кислот и оснований в исследуемой крови, а с другой, являясь интегральной величиной - отражает степень компенсаций действия повреждающего фактора, направленного на изменение кислотности среды, и изменяется при превышении защитных возможностей организма. В норме  $pH = 7,40$  (7,35 - 7,45).

2.  $pCO_2$  - напряжение углекислого газа в крови. Оно характеризует дыхательный компонент механизмов кислотно-основного гомеостаза и функциональное состояние дыхательной системы. Этот показатель может отражать развитие компенсаторных реакций при отклонениях КОС, а также - нарушения самой дыхательной системы. В норме  $pCO_2 = 4,7 - 6,0$  кПа.

3. ВВ - буферные основания крови. Характеризуют мощность буферных систем крови и отражает состояние

метаболического компонента кислотно-основного гомеостаза. У здоровых лиц  $ВВ = 44 - 52$  ммоль/л.

4. ВЕ - сдвиг буферных оснований; характеризует смещение кислот или оснований по отношению к должным величинам для данной крови. В норме ВЕ составляет  $\pm 2,5$  ммоль/л. Отрицательные значения ВЕ свидетельствуют об избытке в организме нелетучих кислот или о недостатке оснований и необходимости введения щелочных эквивалентов. Положительное значение ВЕ свидетельствует о недостатке нелетучих кислот или об избытке оснований и необходимости использовать для коррекции нарушений кислых соединений.

5. SB - стандартный бикарбонат. Это концентрация гидрокарбонатов, определенная в стандартных условиях, у здоровых лиц  $SB = 20 - 27$  ммоль/л. Как и два предыдущих показателя, он также отражает состояние метаболических компонентов механизмов кислотно-основного гомеостаза. Изменения этого показателя всегда являются признаком нарушения КОС. При дыхательной недостаточности его отклонения свидетельствуют о метаболической компенсации.

Патогенез и клиника развивающихся нарушений кислотно-основного баланса складывается из первичных отклонений, компенсаторных и корректирующих влияний защитных механизмов, соотношение которых меняется в зависимости от фазы процесса. Достоверная оценка событий возможна только при условии комплексного использования динамики клинической картины и лабораторных показателей.

## ***Виды нарушений КОС***

### ***1. Метаболический ацидоз***

Метаболический (обменный, негазовый) ацидоз является одним из наиболее часто встречающихся нарушений кислотно-основного равновесия. Встречается при различных видах кислородного голодания тканей и образовании недоокисленных продуктов обмена (при переходе тканей на анаэробный гликолиз). Подобное кислородное голодание чаще встречается при тяжелых формах нарушения кровообращения - в результате массивной кровопотери, прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности клинической смерти. Усиленное образование кислых продуктов является спутником тяжелого сахарного диабета.

Распространенные гнойные заболевания (перитонит, абсцессы и др.) приводят к возникновению метаболического ацидоза. Часто метаболический ацидоз встречается при появлении относительного избытка нелетучих кислот обусловленного потерей оснований (кишечные и желчные свищи, диарея).

Ведущую роль в его патогенезе играет накопление нелетучих кислот, являющихся недоокисленными продуктами распада. Это состояние возникает как следствие комплексного расстройства окислительных процессов при гипоксия различного генеза; нарушении окисления жирных кислот и других субстратов при гормональном дисбалансе (сахарный диабет, гипертиреоз) или голодании; накоплении молочной кислоты при физических нагрузках или недостаточности печени и других врожденных и приобретенных нарушениях обмена веществ. Близкие по па-

тогенетическим механизмам события развиваются при ацидозах иного происхождения:

- повышенном экзогенном поступлении кислых эквивалентов - уксусной или борной кислот, отравлении салицилатами;
- при снижении выведения нелетучих кислот с мочой в связи с нарушением выделительной функции почек;
- избыточных потерях буферных анионов, и прежде всего гидрокарбонатов при поносах, желчных и панкреатических свищах, а также нарушении их реабсорбции в почках.

В начальных стадиях развития метаболического ацидоза избыток протонов нейтрализуется буферными анионами - белками и гидрокарбонатами, что приводит к отрицательному значению сдвига буферных оснований и уменьшению гидрокарбонатных показателей. Отклонения в рН крови зависят от масштабов повреждения. Помимо буферных систем, поддержание гомеостаза обеспечивается подключением органных механизмов компенсации: развивающаяся уже в течение первого часа легочная гипервентиляция, удаляя углекислый газ, способствует восстановлению равновесия кислот и оснований и нормализации рН среды, хотя это происходит на фоне сниженной емкости буферных систем, что может быть установлено по метаболическим показателям.

Почечные механизмы, которые подключаются несколько позднее, срабатывают в двух направлениях: увеличивается выведение нелетучих кислот, что снижает рН мочи и вместе с тем, в организме сберегается гидрокарбо-

нат путем усиления его реабсорбции. Все это, разумеется, возможно только при сохраненной функции почек.

Основными признаками метаболического ацидоза являются: снижение величин SB и BB, увеличение отрицательной величины BE. Компенсаторно снижается давление углекислого газа и общая углекислота. При декомпенсированных состояниях рН снижается. Характерной компенсаторной реакцией при метаболическом ацидозе является дыхательный алкалоз.

*Комплексная терапия* метаболического ацидоза предполагает:

- устранение влияния этиологического фактора и лечение основного заболевания;
- нормализацию гемодинамики;
- улучшение легочной вентиляции и стимуляцию окислительных процессов;
- мероприятия по нейтрализации кислот путем связывания протонов и восстановлению емкости буферных систем. Это достигается введением 1М раствора гидрокарбоната натрия или 0,3 М раствора тригидроксиметиламинметана (ТРИС); следует помнить о том, что он противопоказан при почечной недостаточности.

## *2. Дыхательный ацидоз*

Газовый (респираторный, дыхательный) ацидоз развивается при задержке углекислого газа в организме. Наступает вследствие снижения объема альвеолярной вентиляции (массивные пневмонии, ателектазы легких, бронхиальная астма, обструктивная форма эмфиземы легких, нарушения дыхания у ослабленных больных в раннем по-

слеоперационном периоде, при синдроме трахео-бронхиальной непроходимости и т.д.).

В основе развития дыхательного ацидоза может быть снижение альвеолярной вентиляции и другие нарушения внешнего дыхания, а также повышение концентрации углекислого газа во вдыхаемом воздухе. Задержка углекислого газа повышает содержание углекислоты, которая при диссоциации освобождает протон, что и закисляет среду. Ведущим компенсирующим органом при газовом ацидозе будут почки, усиливающие реабсорбцию гидрокарбоната.

Дыхательный ацидоз наступает вследствие снижения объема альвеолярной вентиляции (массивные пневмонии, ателектазы легких, бронхиальная астма, обструктивная форма эмфиземы легких, нарушения дыхания у ослабленных больных в раннем послеоперационном периоде, при синдроме трахео-бронхиальной непроходимости и т.д.).

Дыхательный ацидоз характеризуется повышением показателя  $pCO_2$  свыше 45 мм рт.ст. При декомпенсированных состояниях снижается. При нарушении вентиляции легких основная компенсация дыхательного ацидоза осуществляется почками путем усиленного выведения  $H^+$  и задержки (повышения реабсорбции) ионов  $HC0_3$  (в виде бикарбоната натрия).

При этом увеличивается показатели BB, SB, появляется избыток оснований (т.е. показатель BE со знаком +).

Такая компенсаторная реакция является целесообразной лишь до определенного момента. К выраженному респираторному ацидозу присоединяется второй патологический процесс - метаболический алкалоз.



Главные лечебные мероприятия должны быть направлены на восстановление легочной вентиляции. Показана оксигенотерапия. Наиболее эффективным нейтрализующим средством в данном случае является препарат ТРИС.

### 3. *Метаболический алкалоз*

Развивается в случаях потери нелетучих кислот (рвота при декомпенсированном стенозе привратника) или при потере ионов  $K^+$ , что приводит к избыточному выведению ионов  $H^+$  почками и перемещению  $H^+$  в клеточный сектор. Метаболический (негазовый) алкалоз характеризуется накоплением избытка оснований по отношению к нелетучим кислотам. Причинами его могут быть:

- избыточные поступления в организм оснований, чаще всего гидрокарбоната натрия (бесконтрольный прием питьевой соды при изжогах, передозировка при инфузиях);
- потери соляной кислоты с желудочным содержимым (рвота при токсикозах беременности, стенозах привратника и т.д.);
- дефицит калия в организме, например при систематическом приеме диуретиков. В этом случае убыль калия во внеклеточном секторе возмещается поступлением его из клеток, куда для сохранения ионного равновесия устремляются протоны. Таким образом, формируется комбинированное нарушение кислотно-основного равновесия: внутриклеточный ацидоз сочетается с внеклеточным алкалозом.

Появление метаболического алкалоза характерно в послереанимационном (постреанимационном) периоде у больных, перенесших массивную кровопотерю и гиповолемию. Особенно, если для лечения в сосудистое русло больного вводили большое количество растворов, содержащих  $Na^+$ , или даже растворов бикарбоната натрия (для коррекции метаболического ацидоза, например, в остром периоде реанимации).

Кроме того, гиповолемия обычно сопровождается вторичным альдостеронизмом, для которого характерна задержка  $Na^+$ , потеря  $K^+$ .

В начальной фазе метаболического алкалоза повышается содержание в крови гидрокарбонатов и наблюдается положительный сдвиг буферных оснований. Компенсация обеспечивается снижением легочной вентиляции, однако возможности этого механизма ограничены, так как он ведет к гипоксии. Почки повышают экскрецию гидрокарбонатов, защелачивая мочу, и задерживают кислые эквиваленты. В целом компенсаторные ресурсы организма при алкалозах ниже, чем при ацидозах.

Компенсация метаболического алкалоза осуществляется за счет появления дыхательного ацидоза. Но такая компенсация приводит к раздражению дыхательного центра и гипервентиляции.

Часто недостаточное развитие компенсаторных реакций при метаболическом алкалозе объясняется еще и тем, что с одновременным защелачиванием плазмы внутри клеток развивается ацидоз.  $K^+$  усиленно выводится из клеток в плазму, сопряженно в клетки поступает  $H^+$ . Развива-

ется сложное нарушение КОС, характеризующееся внутриклеточным гипокалиемическим ацидозом и плазменным алкалозом. Метаболический алкалоз легче предупредить (хотя и это не всегда возможно), чем лечить.

Лечебные мероприятия должны сводиться к устранению основной причины, приведшей к алкалозу. Необходимо восполнение утраченного калия, а также других электролитов. В тяжелых случаях инфузируются подкисленные соляной кислотой растворы глюкозы.

#### 4. Дыхательный алкалоз

Газовый (респираторный) алкалоз возникает при форсированном выведении из организма углекислого газа при неадекватно высокой легочной вентиляции. Развивается в случаях чрезмерного выделения  $CO_2$  из крови. Это наблюдается при избыточной вентиляции во время длительной операции или у реанимируемого больного. Данные нарушения возникают при поражении центральной нервной системы (энцефалиты, опухоли гипоталамуса), гипервентиляции беременных, пребывании в условиях высокогорья.

Первичный механизм нарушений заключается в снижении напряжения углекислого газа. Механизмы компенсации сводятся к повышенному выведению гидрокарбоната и задержке протонов почками, параллельно происходит уменьшение возбудимости дыхательного центра, что способствует урежению дыхания.

Компенсация дыхательного алкалоза осуществляется почками: задерживаются ионы  $FT$  и выделяется  $HCO_3$ . Моча при этом остается щелочной. Кроме того, увеличи-

вается количество органических кислот, в основном - молочной кислоты. Таким образом, все компенсаторные реакции являются целесообразными лишь относительно, так как приводят к возникновению метаболического ацидоза.

Изменение величины  $CO_2$  в ту или иную сторону говорит о возникновении дыхательного ацидоза или алкалоза: при повышении говорят об ацидозе (дыхательном), при снижении - об алкалозе. Изменение величины показателей  $SB$ ,  $BB$ ,  $BE$  наиболее типично для метаболических расстройств, а показатель  $BB$  может характеризовать и метаболические и дыхательные нарушения и является суммарным, главным показателем.

Каждый показатель в отдельности, как правило, мало, что дает для понимания наступивших изменений, необходима системная оценка возникающих нарушений.

Лечебные мероприятия должны обеспечить восстановление дыхания, помимо этого используется назначение дыхательных смесей с углекислым газом (карбоген).

## *Лекция № 11*

### **Нарушения энергетического обмена.**

#### **Патофизиология обмена белков. Причины и механизмы нарушений различных этапов метаболизма белков.**

#### **Нарушения витаминного баланса**

#### ***Патофизиология обмена энергии***

Обмен веществ и энергии, составляя единство в метаболических процессах, обеспечивают существование живых организмов. Одним из интегральных показателей, характеризующих интенсивность их течения, является основной обмен, который отражает минимальное количество энергозатрат, необходимых для поддержания процессов жизнедеятельности.

Как первичные генетические дефекты метаболизма, так и вторичные нарушения обмена веществ и энергии, обусловленные качественными и количественными изменениями состава пищи, воздействием патогенных физических и химических факторов, биогенных агентов и токсинов, влияя на различных уровнях структурной организации: молекулярном, клеточном, органном и на целостный организм, изменяют энергетический обмен. Наиболее выраженные отклонения наблюдаются при нарушении процессов биологического окисления.

Следует подчеркнуть, что валовый энергетический обмен организма имеет ряд компонентов, которые взаимосвязанно и закономерно меняются при действии патогенных факторов. Помимо базального (основного) обмена - минимального уровня энергозатрат организма, необходимо-

го для поддержания только жизненно важных функций, в состав валового энергообмена входят:

1. Затраты на терморегуляцию организма - энергия, необходимая на выработку или отдачу тепловой энергии для обеспечения температурного гомеостаза;

2. Рабочая прибавка - энергозатраты, которые организм осуществляет в связи с выполнением какой-либо деятельности (умственная, двигательная, трудовая и др.);

3. Специфически-динамическое действие пищи - энергозатраты, которые организм осуществляет в связи с усилением обменных процессов после приема пищи.

При некоторых заболеваниях, вызванных нарушениями эндокринной и нервной регуляции, отклонениях в энергетическом балансе и основном обмене - являются ведущими диагностическими признаками. Гипофункция щитовидной железы приводит к замедлению метаболических реакций и снижению основного обмена, в противоположность этому - гиперфункция, активируя фазу катаболизма, тканевое дыхание и, разобщая процессы окисления и фосфорилирования, повышает основной обмен. Патологические и экспериментальные воздействия на структурные подкорковые образования («тепловой укол») и дисцифальные центры, повышающие тонус симпатического звена вегетативной нервной системы, стимулируют энергетический обмен; снижение тонуса, равно как и уменьшение секреции катехоламинов - тормозит.

#### ***Патофизиология белкового обмена***

#### **Нарушения азотистого равновесия**

Белки организма, составляющие основу структурных и функциональных единиц клетки, нуждаются в постоян-

ном обновлении. Ежедневно из общего белкового фонда 400 г вовлекаются в фазу катаболизма, и эти белки должны быть восполнены адекватным количеством вновь синтезированных, но при этом около 100 г белка теряется безвозвратно, что обуславливает необходимость поступления их извне. Патология азотистого баланса может быть связана как с нарушением равновесия с внешней средой, так и соотношения катаболической и анаболической фаз обмена.

*Азотистое равновесие* - количество потребляемого азота с пищей соответствует количеству азота выводимого из организма.

*Положительный азотистый баланс* - накопление азота в организме происходит при физиологических и патологических состояниях, сопровождающихся повышением биосинтеза белков и нуклеотидов, что наблюдается в растущем организме, при беременности, при введении гормонов анаболического действия, в период реконвалесценции после болезни.

*Отрицательный азотистый баланс* - снижение количества азота в организме, что имеет место при потере белков или большом расходе их организмом. При этом азота выводится больше, чем поступает. Это может быть при голодании - полном или частичном, при тиреотоксикозе, инфекционной лихорадке, ожогах, поносах, кровопотере.

Отрицательный азотистый баланс формируется при недостаточном поступлении белков извне, что может быть связано с дефицитом белка в пище или поражениями пи-

щеварительного тракта - первичные или вторичные нарушения механизмов протеолиза и всасывания аминокислот. Все это вынуждает организм использовать собственные клеточные белки для обеспечения функционирования жизненно важных органов: миокарда, нервной системы, эндокринных желез, при этом только часть освободившихся аминокислот вовлекается в биосинтез, остальные же окисляются до конечных продуктов обмена.

Сходная ситуация наблюдается при недостаточном поступлении отдельных незаменимых аминокислот, дефицит которых будет лимитировать включение остальных в биосинтетические процессы. Восполнение этого недостатка возможно только за счет повышенного распада собственных белков. Помимо этого гиперкатаболизм может быть следствием нарушений нейроэндокринной регуляции при поражениях гипоталамических структур головного мозга, щитовидной и других эндокринных желез. Особенностью данного состояния помимо общих проявлений (снижение веса тела и отдельных органов, гипопротеинемия, развитие отеков и т.д.) будут многочисленные отклонения в параметрах гомеостаза, нарушения физиологических и защитных функций организма, снижение резистентности к действию повреждающих факторов.

Нарушения соотношения фаз белкового обмена могут быть следствием генетических дефектов кодирования структур белков. Характер развивающейся патологии определяется функцией белка: нарушения обмена веществ возникают при энзимопатиях, патология гемостаза - при коагулопатиях, отклонения в морфогенезе - при

изменениях в структурах пластических белков, расстройств гормональной регуляции - при дефектах синтеза гормонов, иммунодефицитные состояния - при поражениях иммунокомпетентных клеток и т.д.

Первичные и вторичные отклонения в биосинтезе белков, как правило, отражаются на содержании общего количества белков или соотношениях их отдельных фракций в плазме крови. Эти отклонения могут проявляться в форме:

- *гиперпротеинемий* - увеличение содержания белка в плазме выше 85 г/л. Это происходит чаще всего за счет гамма-глобулиновой фракции и наблюдается при хронических инфекциях. Миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема и другие лимфопролиферативные состояния приводят к повышению содержания иммуноглобулинов с измененной структурой - *парапротеинемиям*;

- *гипопротеинемий* - снижение содержания белков в плазме ниже 65 г/л. Они, как правило, являются следствием гипоальбуминемии, которая развивается в результате как снижения синтеза альбуминов в печени, так и при повышенных их потерях с мочой, в составе экссудатов и трансудатов, кровопотерях;

- *диспротеинемий* - ситуации, при которых белковый дисбаланс не отражается на общем количестве белка, а имеют место изменения концентрации отдельных белковых фракций: транспортных белков (церрулоплазмينا, трансферрина, транскортина и др.), факторов свертывания крови, дефицит компонентов системы комплемента и других функциональных белков.

*Азотистые продукты* конечных этапов белкового обмена: мочевины, аммиака, мочевая кислота, креатинин, индикан. Состав остаточного азота (20-30 мг %) на 50 % состоит из азота мочевины, около 25 % его приходится на долю аминокислот, остальная часть приходится на различные азотистые продукты. Немочевинную часть называют резидуальным азотом. *Гиперазотемия* - увеличение остаточного азота в крови.

*Печеночная* или *продукционная* азотемия связана с недостаточным образованием в печени мочевины. В этих случаях увеличивается количество резидуального азота.

*Почечная* или *ретенционная* азотемия обусловлена нарушением выделительной функции почек. Увеличивается содержание остаточного азота за счет азота мочевины.

*Гиперурикемия* - избыточное содержание мочевой кислоты в крови.

### ***Нарушения интермедиарного метаболизма аминокислот и выведения конечных продуктов азотистого обмена***

Аминокислоты, освобожденные при тканевом протеолизе, вовлекаются в последующие метаболические реакции. При декарбоксилировании образуются биогенные амины: адреналин, норадреналин и другие представители группы катехоламинов, гистамин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота. Они участвуют в формировании общих и местных реакций организма в ответ на воздействия окружающей среды (изменении периферического кровообращения, стадий воспаления, аллергических реакций

и других форм иммунологической реактивности), проведении нервных импульсов. Ряд продуктов декарбоксилирования (таурин, бета-аланин и др.) используются для синтеза более сложных соединений, выполняющих специфические функции.

Нарушения *декарбоксилирования* аминокислот могут быть следствием:

- генетических дефектов. Например, недостаточность декарбоксилаз разветвленных аминокислот приводит к «болезни кленового сиропа», получившей такое название из-за специфического запаха мочи, вызванного выделением соответствующих кетокислот;

- гиповитаминоза В-6, поскольку этот витамин необходим для синтеза кофермента декарбоксилаз. В качестве одной из особых причин возникновения гиповитаминоза следует указать на то, что ряд лекарственных препаратов являются его антагонистами, например, фтивазид - гидразид изоникотиновой кислоты.

*Окислительный распад* аминокислот обеспечивается включением углеродных скелетов карбоновых кислот, образовавшихся после дезаминирования, в цикл трикарбоновых кислот, а азота - в цикл мочевинообразования. В связи с этим нарушения интермедиарного обмена аминокислот тесно переплетаются с патологией выделения самих аминокислот и конечных продуктов азотистого обмена. В основе их возникновения и развития могут лежать изменения гормональной регуляции, нарушения метаболизма различного генеза, поражения печени, почек, мышечной ткани и других органов.

Развивающиеся патологические отклонения приводят к изменению концентраций азотосодержащих компонентов в крови и выделяемой моче. Дифференцированные исследования содержания этих веществ в крови (аминокислот, креатина, креатинина, мочевой кислоты, мочевины, равно как и суммарного содержания остаточного азота) помогает разобраться в характере и локализации нарушений.

*Генерализованная гипераминоацидемия* - повышение содержания аминокислот в крови, что может быть установлено также по увеличению концентрации аминного азота, возникает как следствие гиперкатаболизма белков при поражении гипофиза, надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез, голодании. Вместе с тем аналогичная картина наблюдается при поражении печени, в тех случаях, когда она утрачивает способность перерабатывать аминокислоты в реакциях трансаминирования, дезаминирования и глюконеогенеза.

Изолированные изменения содержания отдельных аминокислот и их метаболитов в крови чаще являются результатом генетического блока обмена. Например, нарушения обмена фенилаланина и тирозина, в зависимости от локализации энзимопатии, приводят к возникновению различных болезней: фенилпировиноградной олигофрении при недостаточности гидроксилирования фенилаланина, тирозина при нарушении превращения параоксифенилпировиноградной кислоты, алкаптонурии - при дефиците оксидазы гомогентизиновой кислоты.



*Общие и парциальные повышения* содержания аминокислот в крови приводят к повышенному выделению этих аминокислот и их метаболитов с мочой - гипераминоацидуриям. Наличие их в моче используется в качестве диагностических тестов, наряду с этим сам факт наличия аминокислоты в моче может являться патогенетическим механизмом нарушения - цистинурия приводит к формированию камней в почках и мочевыводящих путях из-за низкой растворимости этой аминокислоты.

Экскреция конечных продуктов азотистого обмена, и прежде всего мочевины, нарушается при функциональной недостаточности почек различного происхождения. Повышение остаточного азота в крови в этих случаях происходит в основном за счет азота мочевины. Крайним проявлением такого состояния будет уремическая кома, представляющая серьезную угрозу для жизни больного. Наиболее эффективным терапевтическим мероприятием в этих ситуациях является подключение больного к аппарату «искусственная почка», а в перспективе решение вопроса о трансплантации почки.

**Патология обмена нуклеопротеидов** чаще всего связана с конечными этапами метаболизма пуриновых азотистых оснований и нарушением выделения мочевой кислоты. Наиболее известным примером этой группы патологических отклонений является подагра. Заболевание, при котором в суставах, хрящах, сухожильных влагалищах, иногда в других органах, откладываются соли мочевой кислоты в виде кристаллов. Вокруг них развивается воспаление с последующим разрастанием соединительной

ткани, процесс рецидивирует и прогрессирует. Характерным симптомом подагры является гиперурикемия - повышение ее содержания в крови. Повышенное выделение мочевой кислоты в составе мочи способствует образованию уратных камней мочевыводящих путей. Эти симптомы наблюдаются и при других заболеваниях: атеросклерозе, лейкозах, крупозной пневмонии, ожогах. Соли лития облегчают состояние больных, переводя ураты в растворимую форму.

### ***Нарушение обмена витаминов***

Витамины представляют собой органические вещества различной химической структуры, которые в организме не образуются или синтезируются в недостаточных количествах. Поскольку их биологическая роль сводится к выполнению каталитических функций (для большинства витаминов установлена их коферментная роль), то дефицит их в организме приводит к определенным клиническим проявлениям. Различают следующие формы витаминной недостаточности: *гиповитаминозы* - недостаточное поступление отдельных витаминов в организм; *авитаминозы* - отсутствие витамина в организме; *полигипо-* и *полиавитаминозы* представляют дефицит нескольких витаминов.

Причинами возникновения витаминной недостаточности могут быть:

- отсутствие или недостаток витаминов в пище - первичные экзогенные гиповитаминозы;
- нарушения всасывания витаминов в кишечнике;
- повышенная потребность организма в витаминах;

- нарушение метаболизма витаминов в организме, например, при использовании лекарственных препаратов, являющихся антагонистами витаминов.

Помимо этого развитию гиповитаминозов способствуют:

дефекты питания - при недостаточном белковом питании нарушается использование витаминов и усиливается их выведение из организма; бесконтрольное применение антибиотиков, которое приводит к угнетению микрофлоры; разбалансированное потребление витаминов, при котором повышенная концентрация одних приводит к усиленному выведению из организма других

- условный антагонизм витаминов.

Следует иметь в виду, что повышенное потребление витаминов также чревато развитием патологических отклонений, именуемых гипервитаминозами, при этом избыток отдельных витаминов проявляется в характерных клинических формах. Гипервитаминозы представляют довольно редко встречающееся явление, наиболее изученными из них являются:

- гипервитаминоз А, который может проявляться в острых и хронических формах. Отмечаются симптомы поражения ЦНС, кожи, суставов и некоторых внутренних органов (сплено- и гепатомегалия);

- гипервитаминоз Д нарушает метаболизм кальция, способствуя вымыванию его из костей, что повышает содержание кальция в крови. Гиперкальциемия способствует отложению кальция в различных тканях и органах, приводя их к кальцификации и потерям кальция с мочой;

- гипервитаминоз В-1 проявляется чаще в острой форме, в виде аллергических реакций, т.к. он способен угнетать активность гистаминазы и холинэстеразы.

Отмечено токсическое действие витаминов В-12, В-6, РР, С.

Витаминная недостаточность в типичных случаях проявляется в характерных клинических формах, однако, чаще приходится сталкиваться с полигиповитаминозами, обусловленными ассиметричным нерациональным питанием с уменьшением доли растительной пищи в рационе. Урбанизация окружающей среды привела к тому, что большая часть населения в зимне-весенний период поражена различными гиповитаминозами.

Клиническая картина отдельных гиповитаминозов складывается из следующих типичных проявлений:

- гиповитаминоз А характеризуется поражением покровных тканей: ороговение, сухость и шероховатость кожи и слизистых. Страдает зрение, причем поражаются как эпителиальные ткани глаза - помутнение роговицы, кератинизация конъюнктивы, ксерофтальмия, так и нарушается световосприятие, развивается гемералопия - «куриная слепота»;

- гиповитаминоз Д у детей приводит к развитию заболевания, именуемого рахитом, главным проявлением которого является нарушение метаболизма кальция и фосфора, что существенно затрудняет минерализацию костей, вызывает изменения в мышечной ткани и других органах. У взрослых дефицит витамина Д приводит к остеомаляции - размягчению костей.

Основным проявлением недостаточности витамина К является нарушение свертываемости крови в связи с недостаточным синтезом в печени факторов свертывания: протромбина, фибриногена и других.

Гиповитаминоз Е редко встречается у человека, так как обычно витамин Е в достаточном количестве содержится в пищевых жирах. Только в случаях практически полного исключения из рациона растительных масел, возможно его развитие. Ведущим проявлением в этих случаях будет склонность к гемолизу и развитие гемолитических анемий.

Типичным проявлением дефицита витамина С служит цинга. При этом заболевании страдают кровеносные капилляры слизистых оболочек ротовой полости, нарушается микроциркуляция и увеличивается проницаемость сосудистых стенок слизистых и серозных оболочек, кожи, мышц.

Гиповитаминоз В-1 характеризуется поражениями пищеварительной, сердечно-сосудистой и нервной систем, помимо этого типично истощение больных. Классический гиповитаминоз В-1 выделяется в нозологическую форму, именуемую болезнью «бери-бери».

Для недостатка витамина В-2 характерно поражение кожи лица в области губ и слизистых оболочек ротовой полости: дерматиты, заеды, глоссит. Помимо этого возможно поражение глаз: васкуляризация роговицы и кератиты.

При дефиците витамина В-6 страдают покровные ткани - себоррейный дерматит, хейлоз, конъюнктивит;

нервная система - возникает депрессия и нарушение умственной работоспособности, у детей возможно развитие судорожных приступов; кроветворение.

Для гиповитаминоза В-12 характерно развитие пернициозной анемии Аддисона-Бирмера, ведущим признаком которой является переключение эритропоэза на мегалобластический тип кроветворения.

Недостаточность витамина РР обозначается как пеллагра и характеризуется нарушениями со стороны эпителия кожи - дерматиты, желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся прежде всего в диарее и психическими отклонениями в форме деменции и депрессии.

Дефициты других витаминов (пантотеновой кислоты, биотина, витамина Р) и витаминоподобных веществ (холина, инозита, оротовой и липоевой кислот и других) встречаются редко.

При лечении гиповитаминозов следует выяснить причины и механизм развития, что позволяет избрать эффективный путь восстановления витаминного баланса. Профилактика витаминной недостаточности сводится к разнообразному полноценному рациональному питанию.

**Нарушения обмена углеводов и липидов.**

**Причины и механизмы развития нарушений на различных этапах метаболизма жиров и углеводов. Этиология и патогенез ожирения и сахарного диабета**

*Патология углеводного обмена*

Нарушения в углеводном обмене могут проявляться уже на этапе переработки и усвоения их в пищеварительном тракте. Генетические дефекты ферментов, осуществляющих гидролиз поли- и дисахаридов, ответственных за фосфорилирование и трансмембранный транспорт моносахаридов, сказываются с началом употребления соответствующих углеводов в составе пищи. Например, непереносимость лактозы обнаружится у младенцев уже при питании молоком матери, а сахарозы - при переходе на смешанное вскармливание с использованием искусственных смесей, содержащих ее. Приобретенные нарушения ассимиляции углеводов наблюдаются при поражениях пищеварительного тракта различными патологическими процессами: воспаление, опухоли, выпадение функций отдельных желез, вторичные энзимдефициты. Клиническая картина сводится к разнообразным диспептическим проявлениям. При неблагоприятном течении и отсутствии лечения прогрессирующее истощение больных может завершиться смертью. При наследственном происхождении болезни лечение сводится к исключению из рациона неметаболизируемого субстрата, при определенных нарушениях должна быть обеспечена терапия основного заболевания.

*Нарушения интермедиарного обмена углеводов*

Интенсивность и направленность метаболизма углеводов в органах и тканях в существенной мере определяется уровнем глюкозы в крови, содержание которой в норме составляет 3,0 - 5,0 ммоль/л. Изменение этого динамического показателя в сторону понижения - гипогликемия или повышения - гипергликемия, наблюдаются при различных нарушениях хода обменных процессов и их регуляции.

*Гипогликемия*

Гипогликемия - снижение уровня глюкозы в плазме до уровня, обуславливающего появление клинических симптомов.

*Факторы, определяющие развитие симптомов гипогликемии:*

1. Пол больного;
2. Скорость снижения глюкозы в плазме;
3. Концентрация глюкозы в плазме, предшествующая ее снижению.

Признаки и симптомы гипогликемии обусловлены развитием нейрогликемии и стимуляцией симпатoadrenalовой системы.

Нейрогликемия обуславливает появление головных болей, утомляемости, помрачения сознания, галлюцинации и, наконец, судороги и кому. Активация симпатoadrenalовой системы обуславливает сердцебиение, возбуждение, потливость, дрожь и чувство голода.

## ***Классификация гипогликемии***

### 1. Гипогликемия натощак:

#### 1.1. Эндокринная:

##### а) Избыток инсулина или инсулиноподобных факторов:

- островковоклеточные опухоли;
- внепанкреатические опухоли.

##### б) Дефицит гормона роста:

- гипопитуитаризм;
- изолированный дефицит гормона роста.

##### в) Дефицит кортизола:

- гипопитуитаризм;
- изолированный дефицит АКТГ;
- Адиссонова болезнь.

#### 1.2. Печеночная:

##### а) болезни откладывания гликогена;

##### б) дефицит ферментов глюконеогенеза;

##### в) острый некроз печени:

- отравления гепатотропными веществами;
- вирусный гепатит.

##### г) застойная сердечная недостаточность.

#### 1.3. Субстратная:

##### а) гипогликемии натощак при беременности;

##### б) гипогликемии новорожденных с кетозом;

##### в) уремия;

##### г) тяжелая недостаточность питания.

#### 1.4. Прочие причины:

##### а) Аутоиммунная инсулиновая гипогликемия.

### 2. Гипогликемия после еды:

2.1. Спонтанная реактивная гипогликемия (идеопатическая).

2.2. После операций на ЖКТ (алиментарный синдром).

2.3. Ранние стадии сахарного диабета (диабет взрослых II тип).

### 3. Индуцированная гипогликемия:

#### 3.1. Инсулиновая гипогликемия.

3.2. Гипогликемия, вызываемая препаратами сульфаниламидов.

#### 3.3. Алкогольная гипогликемия.

3.4. Наследственное нарушение толерантности к фруктозе.

*Причинами* гипогликемии могут быть нарушения общего углеводного баланса: недостаточное поступление Сахаров извне при голодании или длительных перерывах в приеме пищи; активное использование глюкозы в организме, например, при интенсивной мышечной работе; при поражениях почек, ведущих к потере глюкозы с мочой из-за нарушения реабсорбции. Другая группа механизмов развития гипогликемии связана с патологией интермедиарного обмена углеводов, причем чаще всего это связано с поражением печени, т.к. гликоген печени является основным углеводным ресурсом, поддерживающим уровень сахара в крови. Накопление гликогена в гепатоцитах обеспечивается синтезом его из глюкозы, поступившей в составе пищи, или синтезированной в процессе глюконеогенеза; расщепление до глюкозы с последующим выделением в кровь происходит в фосфоролитических и

гидролитических реакциях. Наследственные заболевания, обусловленные генетическими дефектами метаболизма гликогена, ведущие к нарушению синтеза и распада его, называются *гликогенозами*. Встречаются гликогенозы отдельных органов: печеночной, мышечный, иногда они носят генерализованный характер. Наиболее характерным, общим для них симптомом является гипогликемия. Помимо этого накопление избыточного гликогена в паренхиматозных клетках приводит к дистрофическим повреждениям органа с развитием соответствующей клинической симптоматики.

Процесс глюконеогенеза, обеспечивающий синтез глюкозы из неуглеводных источников, в существенной мере компенсирует потребности организма в ней при недостаточном поступлении углеводов извне. Любой механизм блокады этого цикла ведет к гипогликемии. Вероятно, наследственная недостаточность ферментов этого цикла является причиной внезапной «смерти в колыбели» младенцев в ночное время. Ингибирование ферментов этого цикла этанолом объясняет снижение устойчивости к переохлаждению у лиц в состоянии алкогольного опьянения, поскольку организм лишается легкоусвояемого источника энергии и тепла.

Широко распространенным механизмом развития гипогликемии является нарушение баланса между регуляторными взаимодействиями инсулина и контринсулярными гормонами. Преобладающее влияние инсулина способствует проникновению глюкозы в клетки и активизирует вовлечение ее в метаболические реакции. Эта карт

на может сложиться при передозировке инсулина, при инсуломах и других опухолях инсулинпродуцирующих клеток панкреатической и внепанкреатической локализации, при недостаточности глюкокортикоидов и других контринсулярных гормонов.

Патогенез развивающихся нарушений и клинические проявления после уменьшения содержания глюкозы в крови ниже критического уровня - 2,8 ммоль/л - складываются из компенсаторной активации симпатической нервной системы и признаков энергетического голодания центральной нервной системы. Появляющиеся в начале субъективные проявления ухудшения состояния: утомляемость и слабость, беспокойство и внутренняя тревога, потливость и дрожь, в дальнейшем усугубляются мозговыми симптомами. Последовательность их развития предопределяется степенью зависимости различных отделов головного мозга от недостатка кислорода, так как дефицит глюкозы приводит к энергетическому голоданию, формируя состояние, получившее название «метаболической гипоксии». Прогрессирует слабость, сонливость, появляется спутанность сознания, некоординированные сокращения различных мышечных групп. Дальнейшее углубление гипогликемии вызывает *гипогликемическую кому*, ведущими проявлениями которой будут: глубокое торможение ЦНС, потеря сознания, снижение или отсутствие рефлексов. Крайним проявлением этого состояния будет исчезновение роговичного рефлекса, отсутствие которого в течение нескольких минут свидетельствует о наступлении необратимых изменений в головном мозге. Первоочеред-



ными терапевтическими мероприятиями при гипогликемической коме являются: внутривенное введение глюкозы и подкожное - раствора адреналина.

**Г и п е р г л и к е м и я .** Гипергликемия - увеличение количества глюкозы в плазме выше 6,6 ммоль/л, встречается в основном, при сахарном диабете. Задержка глюкозы в крови, при снижении ее утилизации клетками или повышенном поступлении в кровь, приводит к гипергликемии. Кратковременное повышение уровня глюкозы представляет собой явление физиологическое и возникает после одномоментного приема больших количеств углеводов - так называемая *алиментарная гипергликемия*. Преобладание процессов возбуждения над тормозными, выраженное эмоциональное напряжение - также вызывают скоропроходящую гипергликемию.

Стойкая гипергликемия является, как правило, следствием дисбаланса в гормональной регуляции углеводного обмена, с превалирующим воздействием контринсулярных гормонов, что может быть результатом их избыточной продукции или инсулиновой недостаточности. Гиперсекреция глюкокортикоидов повышает содержание глюкозы в крови за счет стимуляции глюконеогенеза и гликогенолиза в печени. Интенсификация этих процессов подкрепляется активацией протеолиза и ингибированием белкового синтеза, что увеличивает поставку субстратов глюконеогенеза. Аналогичный транскортикоидный эффект отмечается при увеличении выработки гипофизом кортикотропина. Повышенное выделение в кровь глюкагона и адреналина стимулирует фосфоролитический и

гликогенолитический распад гликогена, соответственно, в печени и мышцах. Ряд других гормонов: соматотропин, половые и тиреоидные гормоны - либо непосредственным воздействием на углеводный обмен, либо опосредованно, через подавление инсулиновой активности, способствуют формированию гипергликемии.

Сама по себе гипергликемия не представляет опасности для здоровья, пока не исчерпаны ресурсы нормализации уровня глюкозы. Стойкая гипергликемия развивается при серьезных нарушениях регуляции углеводного обмена и, чаще всего, является свидетельством формирующегося сахарного диабета. При этом возникает ряд повреждающих факторов:

*Повреждающие факторы при гипергликемии:*

- 1) увеличение осмотического давления плазмы,
- 2) выведение глюкозы с мочей,
- 3) нарушение обмена веществ (микроангиопатии, гликозилирование гемоглобина и т.д.).

**С а х а р н ы й д и а б е т .** Сахарный диабет представляет собой заболевание с хроническим нарушением обмена веществ, обусловленной абсолютной или относительной недостаточностью инсулина. Традиционно эту болезнь связывают с патологией метаболизма углеводов, хотя, в действительности, при ней имеет место комплексное нарушение всех видов обмена.

С позиций этиологии и патогенеза наиболее простым и достаточно обоснованным является разделение сахарного диабета на два типа:

Тип 1 - инсулинзависимый диабет, при котором в генетически предрасположенных случаях предрасположен-

иость связана с HLA комплексом. Непосредственное возникновение и развитие диабета вызвано повреждением инсулярного аппарата при воздействии факторов внешней среды или в ходе аутоиммунных реакций. Эта форма диабета чаще встречается в молодом возрасте, в лечении ее ведущее место занимает инсулинотерапия;

Тип 2 - инсулинрезистентный диабет. При этой форме ярко выражена наследственная предрасположенность, но она не связана с HLA комплексом. Снижение секреции инсулина не столь значительно, но вместе с тем прослеживается уменьшение чувствительности тканей и клеток-мишеней к инсулину. Избыточное углеводное питание и, в особенности, ожирение занимают важное место в формировании типичной картины заболевания. Более подвержены заболеванию этим типом диабета лица пожилого возраста. В лечении инсулинрезистентного диабета основная роль сводится к диетотерапии и сахаропонижающим препаратам.

Патофизиологические аспекты нарушения метаболизма при сахарном диабете обусловлены гормональным дисбалансом в регуляции анаболической и катаболической фаз обмена веществ - преобладание диссимиляторных влияний контринсулярных гормонов. В обмене углеводов это проявляется прежде всего в стойкой гипергликемии, обнаруживаемой даже натощак. Это объясняется уменьшением поступления глюкозы в клетки и снижением ее ассимиляции во внутриклеточных процессах. Активизация глюконеогенеза в этих ситуациях еще больше стабилизирует гипергликемию. Избыточные концентра-

ции глюкозы в крови приводят к глюкозурии при превышении порога почечной проницаемости.

При дефиците инсулина возрастает клеточный протеолиз, повышается концентрация свободных аминокислот в крови, развивается гипераминоацидурия, а в целом устанавливается отрицательный азотистый баланс. Наиболее выраженные нарушения обмена жиров наблюдаются при декомпенсированном диабете. При этом в жировой ткани усиливается липолиз. Резко повышается содержание неэстерифицированных жирных кислот в крови, возрастает концентрация хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Нарушение окислительного распада жирных кислот в печени сопровождается активацией кетогенеза, что приводит к гиперкетонемии, кетонурии и возможно развитие метаболического ацидоза. На фоне относительного или абсолютного дефицита углеводов активизируется липолиз. Однако, поскольку «жиры горят в пламени углеводов», процесс утилизации ацетил-КоА блокируется и превалирует кетогенез.

Вышеперечисленные биохимические симптомы сахарного диабета, в сочетании с диагностическими пробами (глюкозотолерантный тест) и другими клиническими проявлениями (полидипсия и полиурия) позволяют диагностировать сахарный диабет.

Течение диабета может осложняться различными проявлениями. При отсутствии своевременного лечения развивается диабетическая кома. Основными патогенетическими формами ее являются гиперкетонемическая и гиперосмолярная. В первом случае картина терминального

состояния предопределяется метаболическим ацидозом, во втором на передний план выступает гиперосмолярность внеклеточного сектора и расширяющаяся дегидратация клеток. В механизме развития гиперосмолярной комы ведущая роль принадлежит потерям воды при глюкозурии, что приводит к повышению концентрации электролитов в плазме и интерстициальном секторе. Клиническая картина комы формируется гиповолемическим состоянием, дегидратацией нервных клеток, тромбозами и тромбэмболиями большого и малого кругов кровообращения. Смертность при гиперосмолярной коме достигает 50 %. В патогенезе кетоацидотической комы важное значение имеют кетоацидоз, кетонурия с потерей ионов натрия и калия, обезвоживание организма и активация процессов тканевого распада.

Для больных сахарным диабетом характерно снижение неспецифической и иммунной резистентности к патогенной и условнопатогенной микрофлоре: осложняется течение банальных инфекционных заболеваний, фурункулез, как правило, встречается в диссеминированной форме и прогрессирует до карбункулов, возможно развитие бактериемии, не говоря уже о том, что тяжелые инфекционные болезни представляют серьезную для них опасность.

Неблагоприятным последствием диабета являются хронические микрососудистые и неврологические осложнения. Нарушения микроциркуляции в почках и сетчатке глаза, в сосудах конечностей являются причинами глубокой инвалидизации больных. Диабетическая микроангиопатия сосудов нервных стволов проявляется в характер-

ной симптоматике полиневрита, при этом могут наблюдаться нарушения чувствительности, иногда в виде парестезии, или выпадений по типу «чулка» или «перчатки». В ряде случаев формируется выраженный болевой синдром, иногда с мучительными болями, локализованными в области стоп. Помимо этого характерна мышечная слабость.

В лечении сахарного диабета важно достичь компенсации, основным признаком которой является нормализация уровня глюкозы в крови. Наряду с фармакокоррекцией патологического состояния, применением инсулинотерапии и сахаропонижающих препаратов, в лечении диабета чрезвычайно большую роль играет диета и лечебная физкультура.

### ***Патология обмена липидов***

Особенности метаболизма липидов и его нарушений предопределяются своеобразием их химического строения, физико-химических свойств и биологических функций. Это проявляется, прежде всего, в пищеварительном тракте, где эффективное расщепление липидов невозможно без предварительного эмульгирования, а всасывание продуктов гидролиза происходит при участии поверхностно активных желчных кислот. В связи с этим нарушения желчеобразовательной и желчевыделительной функций печени являются наиболее частыми причинами патологии переваривания и всасывания липидов, которая проявляется в виде синдрома стеатореи - жирового стула. Хроническая стеаторея может привести не только к истощению

больных, но и появлению признаков недостаточности полиненасыщенных жирных кислот и жирорастворимых витаминов. При этом страдают эпителиальные ткани, нарушается репродуктивная функция и проявляются симптомы отдельных гиповитаминозов.

Из-за нерастворимости липидов в воде перемещение и распределение их в организме обеспечивается транспортными формами - липопротеидами. Синтез липопротеидов осуществляется в кишечнике, где образуются хиломикроны, но главным местом создания липопротеидов является печень. Любые нарушения синтеза липопротеидов в печени и кишечнике, а также отклонения метаболизма в тканях сказываются на составе и содержании липопротеидов в крови и называются *дислипопропротеидемиями*. Среди них различают:

- гиперлипидемии - общее повышение содержания липопротеидов в крови, или отдельных их фракций;

- гипо- и алипопротеидемии - снижение липопротеидов в крови, или отдельных липопротеидных фракций.

Наибольший клинический интерес представляют гиперлипидемии, которые могут быть первичными, т.е. наследственно обусловленными и вторичными - развивающимися на фоне различных заболеваний или патологических процессов.

*Гиперхиломикронемия* наблюдается при генетической недостаточности липопротеидлипазы жировой клетчатки при нарушениях обмена нейтральных жиров при гипотиреозе, сахарном диабете, дисглобулинемии. Плазма крови

таких больных при отстое дает сливкообразный слой, избыток хиломикронов обнаруживается электрофоретически по характерной интенсивной линии на старте. Клинически эта патология проявляется поражением печени, спленомегалией, ксантомами на коже. Крайне неблагоприятными для здоровья людей являются наследственные и приобретенные гиперлипидемии, при которых в крови повышается содержание липопротеидов очень низкой (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП), получивших общее название «атерогенных» липопротеидов. Они обеспечивают доставку в органы и ткани нейтральных жиров, фосфолипидов и холестерина, функциональными антиподами им являются липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), одна из функций которых состоит в том, что они эвакуируют из тканей отметаболизированный холестерин к месту выделения - в печень. Этот класс получил название антиатерогенных.

*Атеросклероз.* Изменение баланса липопротеидов крови в пользу атерогенных играет существенную роль в патогенезе атеросклероза - заболевания, характеризующегося поражением артерий эластического и мышечно-эластического типа, при котором очаговое разрастание соединительной ткани в стенках артерий сочетается с липидной инфильтрацией интимы. Это патологическое структурное образование получило название атеросклеротической бляшки. Ведущим патогенетическим механизмом, определяющим клиническую картину, является ишемия, возникновение и развитие которой связано с обтурацией просвета сосуда не только самой бляшкой, но и

формирующимся в этой зоне тромбом, в образовании которого играют большую роль реологические свойства крови и состояние механизмов гемостаза.

В патогенезе атеросклероза важна роль наследственных факторов. Можно выделить 3 группы лиц в зависимости от содержания холестерина в плазме крови:

1. Содержание холестерина менее 2 г/л - частота ИБС невелика, факторы риска (курение, алкоголь, гипертония) почти не влияют.

2. Содержание холестерина 2 - 3, 5 г/л (основная часть взрослого населения) - факторы риска играют решающую роль.

3. Содержание холестерина более 3, 5 г/л (семейная гиперхолестеринемия) - часто ИБС, действие антифакторов риска неэффективно.

Таким образом, в патогенезе атеросклероза могут быть выделены следующие механизмы:

- гиперлиппротеидемии, сопровождающиеся изменением баланса в пользу атерогенных липопротеидов - ЛПОНП и ЛПНП. Наследственные гиперлиппротеидемии такого рода с трудом поддаются коррекции и приводят к развитию прогрессирующего атеросклероза уже у лиц молодого возраста. Аналогичные изменения липопротеидного состава крови наблюдаются при диабете, гипотиреозе, поражениях почек и других заболеваниях и способствуют атеросклеротическим повреждениям артерий. Формированию таких дислиппротеидемий способствуют: избыточное питание с повышенным содержанием углеводов и жиров, а также продукты с увеличен-

ным содержанием холестерина. Атеросклеротические изменения сосудов являются неотъемлемой составной частью ожирения, возникающего чаще всего на базе энергетически избыточной диеты;

- повреждения интимы артерий, обусловленные гибелью эндотелиальных клеток, и другие состояния, облегчающие проникновение липопротеидов к субинтимальным слоям. Срок жизни эндотелия снижается при токсических влияниях: химические яды, никотин, бактериальные токсины; механических воздействиях повышенного давления при артериальной гипертонии, в особенности в местах развилки и поворотов. С возрастом эндотелий артерий становится морфологически менее однородным, что облегчает пропитывание стенки липопротеидами;

- нарушения реологических свойств крови и динамического равновесия между системами гемостаза: свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической. Этому способствуют дефекты диеты, гиподинамия, систематические психоэмоциональные перенапряжения и другие воздействия, составляющие совокупность факторов урбанизации.

Многообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов обуславливают необходимость комплексного подхода к профилактике и лечению атеросклероза. Предупреждение атеросклероза невозможно без приобретения навыков и привычек здорового образа жизни: сбалансированное и рациональное питание, психоэмоциональная и физическая культура, активный отдых, выработка умения противостоять совокупности факторов урбанизации, полный отказ от вредных привычек.



Медикаментозное лечение атеросклероза предполагает нормализацию липидного обмена и, прежде всего, использование препаратов, снижающих уровень холестерина в крови, коррекцию процессов свертывания крови и метаболизма сосудистой стенки, оптимизацию регионарного кровообращения. Хирургическое лечение атеросклероза предполагает оперативное удаление тромбов и бляшек, восстановительные операции на сосудах с созданием обходного кровообращения или протезирование их. Эти мероприятия обязательно должны подкрепляться лечебным питанием и физкультурой, а также санаторно-курортным лечением.

*Нарушение депонирования липидов.* Характерной особенностью метаболизма липидов в организме является их способность депонироваться и накапливаться в местах естественного отложения и других органах. С этим свойством связан ряд патологических состояний:

- ожирение - избыточное содержание нейтральных жиров в жировой ткани;
- истощение - понижение содержания липидов в жировых депо;
- жировые дистрофии и липидозы - наследственные и приобретенные патологические накопления липидов в различных органах;
- липоматозы - опухолеобразные разрастания в жировой ткани.

Ожирение является наиболее частым осложнением гиперлипидемии. *Гиперлипидемия* - основное проявление нарушения процессов транспорта жиров в крови и их перехода в ткани.

### *Основные виды гиперлипидемии:*

1. Алиментарная.

2. Эндогенная:

а) при дефиците альбуминов, участвующих в транспорте жиров (нефроз, гепатит);

б) при нарушении активации липопротеиновой липазы или образование ее ингибиторов (атеросклероз, постгеморрагические состояния, облучение, сахарный диабет, механическая желтуха, избыток хлористого натрия).

3. Транспортная (при голодании, стрессовых ситуациях).

К основным последствиям гиперлипидемии относятся: ожирение, жировая инфильтрация и дистрофия печени, холестериноз, претромботические состояния.

*Ожирение* - избыточное отложение жиров в жировой ткани и строме различных органов.

Ожирение подразделяется на:

1. Первичное:

1) алиментарно-конституционное;

2) нейроэндокринное:

а) гипоталамо-гипофизарное;

б) адипозогенитальная дистрофия (у детей).

2. Вторичное (симптоматическое):

1) церебральное;

2) эндокринное:

а) гипотиреоидное;

б) гипоовариальное;

в) надпочечниковое;

г) климактерическое.



Ожирение рассматривается как фактор риска при многих заболеваниях: ИБС, гипертоническая болезнь, тромбоз, вентиляционная недостаточность, нарушения опорно-двигательного аппарата, расстройства половой сферы.

Наиболее распространенной формой ожирения (до 75 % от общего числа случаев) является экзогенно-алиментарное ожирение, обусловленное положительным энергетическим балансом, при котором количество потребляемых человеком питательных веществ превышает энерготраты и потребности организма. Об ожирении как о болезни говорят в тех случаях, когда превышение массы тела от нормы составляет более 20 - 25 %. Вторичные формы ожирения могут быть связаны с патологией эндокринных желез (гипофизарное, гипотиреоидное, гипоовариальное и др.), церебральными нарушениями, в особенности диэнцефальной области (воспалительные заболевания, травмы, опухоли мозга), а также с генетическими дефектами метаболизма.

Ожирение представляет собой серьезную медико-социальную проблему не только из-за высокой частоты этого заболевания, но и в связи с тем, что сопровождающие ожирение нарушения гуморальной регуляции и интермедиарного обмена веществ способствуют возникновению, развитию, а также осложняют течение таких заболеваний как сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая и желчно-каменная болезни, поражений опорно-двигательного аппарата, приводят к вторичному иммунодефициту, тем самым повышая вероятность возникнове-

ния опухолей и снижая устойчивость к инфекционным агентам.

Принципиальные подходы в профилактике и в лечении ожирения совпадают:

- необходима гипокалорийная диета с ограничением углеводов, жиров и поваренной соли. Это может быть достигнуто увеличением доли низкокалорийных, богатых клетчаткой продуктов в рационе;
- в режиме питания желательно ориентироваться на 4-5-кратный прием пищи;
- повышение двигательной активности, занятия физической культурой являются обязательным условием сохранения или восстановления нормального веса.

*Истощение или жировая недостаточность* развивается при длительных сроках нарушения поступления жиров и характеризуется ограничением процессов роста и восстановления, нарушением функции почек, поражением кожи. В основе этих нарушений лежит дефицит незаменимых жирных кислот.

#### *Общие механизмы развития:*

1. Нарушение процессов образования и поступления желчи в кишечник.
2. Недостаточность липаз.
3. Избыток в пище солей кальция и магния.
4. Инфекционные и токсические нарушения кишечной стенки.
5. А- и В-гиповитаминозы.
6. Ускоренный пассаж пищи при диспепсиях.

Истощение, заключающееся в резком снижении веса и количества депонированного жира может быть результатом экзогенных влияний: качественно и количественно несбалансированной диеты (голодание, авитаминозы); отравлений солями тяжелых металлов, воздействия ионизирующего излучения. Помимо этого течение ряда заболеваний усугубляется истощением: хронических инфекционных болезней, злокачественных новообразований, поражений пищеварительного тракта, в особенности связанных с нарушением прохождения пищи. Нарушения нервной и эндокринной регуляции - нейрогенная анорексия, гипофизарная кахексия, тиреотоксикоз и другие, также сопровождающиеся выраженным похуданием.

Лечение истощения должно сводиться к терапии основного заболевания, восстановлению водно-электролитного баланса, созданию положительного энергетического баланса и восстановлению основных гомеостатических показателей.

*Жировая инфильтрация* - избыточное отложение жиров в тканях, не относящихся к жировой (чаще печень).

*Виды жировой инфильтрации:*

1. Алиментарная.
2. Эндогенная.
3. Алипотропная.
4. Анизотропная.

Накопление жиров в тканях, не являющихся естественными депо, приводит к дистрофическим нарушениям в органах. Одной из таких форм является жировая инфильтрация печени. В норме она содержит около 4 % липидов, при жировом перерождении содержание триглицеридов

может достигать до 60 % от веса печени. Патогенетической основой развития жировой инфильтрации печени является дисбаланс между количеством поступающих в печень липидов и внутренним использованием, а также экспортом для других тканей. Увеличенное поступление свободных жирных кислот в печень имеет место: при повышении их концентрации в крови вследствие экзогенной перегрузки пищевыми жирами или жирными кислотами эндогенного происхождения, при усиленном липолизе триглицеридов в жировой ткани. Повреждение гепатоцитов любого происхождения: инфекционный процесс, действие гепатотропных ядов, гипоксия - снижает утилизацию липидов в качестве энергетического источника, наряду с этим, тормозится синтез транспортных форм липидов и выделение их в кровь. Таким образом, триглицериды задерживаются в гепатоцитах, способствуя развитию дистрофических процессов, что, в конечном итоге, может привести к циррозу печени.

Липиды представляют собой накопление отдельных разновидностей фосфо- и гликолипидов в различных тканях. В основе их развития могут лежать генетические дефекты метаболизма липидов. Клинические данные заболевания проявляются прогрессирующими двигательными и умственными расстройствами, поражением паренхиматозных органов, сетчатки глаза, кожи.

*Липоматозы* по структуре являются опухолевидными разрастаниями жировой ткани, имеющими сходную с ней структуру. Они могут располагаться локально, образуя узловатые или диффузные образования, или носить

общий характер. Ряд липоматозов выделяются в отдельные нозологические формы.

Среди нарушений интермедиарного обмена липидов одним из наиболее серьезных является кетоацидоз. В ходе метаболизма при этом имеет место активация липолиза и торможение липогенеза. Освобождающиеся жирные кислоты активно вовлекаются в окислительный распад, но образующийся при этом в больших количествах ацетил-КоА не может быть полностью переработан в цикле трикарбоновых кислот и направляется на образование кетоновых тел: ацетоуксусной и оксимасляной кислот и ацетона. В конечном итоге накопление кетоновых тел, проявляющееся в гиперкетонемии, приводит к метаболическому ацидозу, который является одним из опаснейших осложнений сахарного диабета. Кетоацидоз также развивается при голодании, в послеоперационном периоде, у детей раннего возраста с лабильностью метаболических процессов, при сочетании углеводного голодания и диеты, богатой жирами и кетогенными аминокислотами.

## Лекция №13

### Понятие о гипоксии. Классификация гипоксии.

#### Этиология и патогенез различных гипоксии

*Гипоксия* представляет собой типовой патологический процесс, возникающий при недостаточности биологического окисления и приводящий к энергодефициту в обеспечении процессов жизнедеятельности. Я хочу заострить Ваше внимание на этом определении, ибо зачастую и студенты, да и врачи понимают гипоксию буквально - как недостаток кислорода в нашем организме. Однако если бы это было бы так, то уже давно можно было бы лечить большинство больных, находящихся в критических состояниях (шок, коллапс, кома, терминальные состояния), поскольку гипоксия является одним из решающих факторов этой патологии. Дело в том, что чисто технически осуществить нормальное снабжение тканей кислородом несложно - медицинская наука располагает такими методиками как гипербарическая оксигенация, экстра- и -интракорпоральная оксигенотерапия и др. Однако их эффективность в лечении вышеназванных патологических процессов, к сожалению оставляет желать лучшего. Более того, недавно была обоснована новая клиническая форма гипоксии, на первый взгляд парадоксальная - гипероксическая гипоксия. Вдумайтесь - гипоксия из-за избытка кислорода!

Таким образом, в настоящее время содержание понятия гипоксия, включает в себя не только кислородное голодание, но и энергетическую недостаточность тканей.

Некоторые авторы предлагают даже заменить его термином «гипоэргоз». Вы спросите, а как же сам термин «гипоксия» - ведь он происходит от греч. *huro* - под, ниже и лат. *oxygenum* - кислород. Однако, по мнению большинства специалистов, более адекватную основу термина «гипоксия» следует производить не от *oxygenum* - кислород, а от «*oxydation*» - окисление. Это обстоятельство сразу меняет смысл термина «гипоксия», т.к. нарушения окислительных процессов зачастую не связаны с уровнем кислорода.

В качестве примера, следует привести ряд определений гипоксии, данных ведущими патологами.

*Гипоксия* - это типовой патологический процесс, при котором уменьшается аэробный метаболизм вследствие снижения парциального давления кислорода в митохондриях, т.е. в клетке уменьшается количество макроэргических соединений и накапливаются продукты анаэробного обмена (Нанн, 1969).

*Гипоксия* - состояние, наблюдающееся в организме при неадекватном снабжении тканей и органов кислородом или при нарушении утилизации в них кислорода в процессе биологического окисления (Чарный А.М., 1961).

*Гипоксия* (кислородная недостаточность) - это несоответствие между метаболическим запросом и его энергетическим обеспечением, которое сопровождается временным выходом каких-либо показателей кислородного гомеостаза из пределов колебаний, очерченных границами физиологической зоны (Березовский В.А., 1978).

В литературе до настоящего времени встречается термин «аноксия». в строгом смысле, означающий полное

отсутствие кислорода или полное прекращение окислительных процессов. Однако таких состояний при жизни организма никогда не встречается, и термин считается устаревшим и неудачным. По тем же причинам неадекватен термин аноксемия, иногда используемый в качестве синонима «*гипоксемия*» (пониженное напряжение и содержание кислорода в крови). Порой, в качестве синонима термину «гипоксия» используют слово «асфиксия», что не совсем верно. *Асфиксия* (в переводе с греч. - без пульса) - состояние гипоксии, сочетающееся с повышением напряжения углекислоты в крови и тканях.

### *Классификация гипоксии*

Первая классификация гипоксических состояний опубликована Дж. Баркрофтом в 1925 г. Было предложено обсуждать не дефицит кислорода вообще, а гипоксию (или аноксию) гипоксического, анемического и циркуляторного происхождения. С этой классификации начались многочисленные попытки систематизировать клинически важные формы гипоксии.

Существуют различные подходы к классификации гипоксических состояний.

*/.* В зависимости от того, какое звено транспорта или утилизации кислорода нарушено, выделяют следующие основные типы гипоксии (И.Р.Петров):

- 1) Экзогенный - обусловленный нарушением парциального давления кислорода во внешней среде.
- 2) Респираторный (дыхательный) - связанный с нарушением механизмов внешнего дыхания.

3) Циркуляторный (сердечно-сосудистый) - развивается при нарушении кровообращения различного генеза.

4) Гемический (кровеный) - возникает при нарушении газотранспортной функции,

5) Тканевой (цитотоксический) - вызван нарушением утилизации кислорода на уровне клеток и клеточных структур.

6) Перегрузочный (гипоксия нагрузки) - обусловлен повышенной потребностью тканей в кислороде при усиленном функционировании - развивается при дефиците субстратов окисления наиболее часто встречающаяся разновидность, поскольку практически не встречаются изолированные типы гипоксии.

*2. По локализации и распространенности выделяют:*

1) местную гипоксию.

2) общую гипоксию.

*3. По скорости развития и длительности:*

1) молниеносную;

2) острую;

3) подострую;

4) хроническую гипоксии.

*4. По степени тяжести встречаются гипоксические*

*состояния:*

1) легкие;

2) умеренной тяжести;

3) тяжелые;

4) критические (смертельные) гипоксические состояния.

Итак, разберем условия и механизмы формирования

разных типов гипоксии

*Патогенетические варианты различных гипоксии*

*Экзогенный* тип гипоксии обусловлен снижением парциального давления кислорода во вдыхаемой газовой смеси (воздухе). Это может быть вызвано общим снижением барометрического давления при подъеме на большую высоту в горах или с помощью летательных аппаратов. Заметные нарушения кислородного обеспечения возникают при снижении парциального давления кислорода ниже 100 мм рт. столба, что приблизительно соответствует высоте 3500 метров. При парциальном давлении кислорода 55 - 50 мм рт. столба (8000 - 8500 м) развиваются тяжелые расстройства несовместимые с жизнью. Это гипобарический тип экзогенной гипоксии.

При нормобарическом типе этого вида гипоксии происходит снижение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе без изменения общего барометрического давления. Подобные ситуации могут сложиться в замкнутых объемах при обвалах в шахтах, неисправности наркозно-дыхательной аппаратуры, подводных лодках и т.п.

В основе патогенеза экзогенной гипоксии лежит развивающаяся артериальная гипоксемия, то есть уменьшение напряжения кислорода в плазме артериальной крови, что и является причиной кислородного голодания тканей. Компенсаторная гипервентиляция, которая возникает на фоне гипоксии, приводит к гипокапнии, что в свою очередь отягощает состояние больного, нарушая кровоснабжение мозга и сердца, электролитный баланс и приводя к алкалозу.

*Дыхательная* (респираторная) гипоксия развивается при следующих патологических процессах в легких:

1. Альвеолярная гиповентиляция.
2. Нарушение общей легочной перфузии.
3. Локальные нарушения вентиляционно-перфузионных отношений.
4. Избыточное шунтирование венозной крови в легких.
5. Затруднение диффузии кислорода через альвеоло-капиллярную мембрану.

Развивающаяся при дыхательной гипоксии артериальная гипоксемия может сочетаться с гиперкапнией.

*Циркуляторная* (сердечно-сосудистая) гипоксия является следствием нарушений кровообращения ведущих к недостаточному кровоснабжению органов и тканей. Возникновение ее может быть связано:

- с уменьшением объема циркулирующей крови (кровопотеря, дегидратация и т.д.);
- с нарушением функции миокарда (заболевание, повреждение или перегрузка мышцы сердца);
- с поражениями сосудов ведущих к чрезмерному увеличению емкости сосудистого русла при токсических воздействиях, аллергических реакциях, нарушениях электролитного баланса и т.п.;

Главным гемодинамическим показателем, характеризующим циркуляторную гипоксию, является уменьшение по сравнению с должными величинами скорости кровотока ( $Q$ ), т.е. количества крови, протекающей через суммарный просвет микрососудов в единицу времени.  $Q$  зависит от нескольких факторов:

$$Q = f(V, -P, W, R),$$

где  $V$  - объем крови, циркулирующий в участке ткани, органе или организме в целом;  $-P = P_a - P_v$  - градиент давления между артериальным отделом русла ( $P_a$ ) и венозным ( $P_v$ );  $W$  - суммарный тонус сосудов данного бассейна;  $R$  - реологические свойства крови.

Таким образом, развитие данного типа гипоксии может быть обусловлено любым из перечисленных гемодинамических факторов и изменениями текучести крови. Часто имеет место сочетание двух или более факторов.

Циркуляторная гипоксия может носить местный характер при недостаточном притоке крови (ишемизация органа или его участка) или затруднении оттока крови (венозный застой).

Циркуляторная гипоксия характеризуется нормальным содержанием кислорода в артериальной крови, которое сопровождается высокой артерио-венозной разницей то есть резко сниженным содержанием кислорода в венозной крови.

*Кровяная* (гемическая) гипоксия возникает в результате неспособности крови при наличии нормального напряжения кислорода в легочных капиллярах связывать, переносить в ткани и отдавать нормальное количество кислорода, т.е. патогенетической основой данного типа гипоксии является уменьшение реальной кислородной емкости крови. Это может быть при:

- анемических состояниях;
- гидремиях;



- качественных изменениях гемоглобина, приводящих к нарушению его кислородосвязывающей функции (образование карбоксигемоглобина, метгемоглобина; либо наличие наследственных дефектов в строении молекулы).

*Тканевая* (гистотоксическая) гипоксия возникает при нарушении способности клеток утилизировать кислород. Это обычно является следствием различных воздействий, ведущих к ингибированию метаболических реакций, и, прежде всего процессов биологического окисления.

*Утилизация* кислорода тканями может затрудняться в результате:

1. Действия различных ингибиторов ферментов биологического окисления:

А. 1-й тип ингибирования - цианиды (соединение с  $Fe^{3+}$ , что препятствует восстановлению железа дыхательных ферментов и переноса кислорода на цитохром).

Б. 2-й тип ингибирования - обратимое или необратимое связывание с функциональными группами белковой части фермента, играющих важную роль в их каталитической активности (тяжелые металлы, алкилирующие агенты и др.).

В. 3-й тип ингибирования - конкурентное торможение - взаимодействие ферментов с веществами, имеющими структурное сходство с естественными субстратами окисления (многие дикарбоновые кислоты).

2. Изменение физико-химических условий среды существенно сказывается на активности ферментов: рН, температура, концентрация некоторых электролитов и многое другое.

3. Нарушение синтеза ферментов.

4. Дезорганизация мембранных структур клетки:

а) перекисное окисление липидов (ПОЛ);

б) активация фосфолипаз;

в) осмотическое растяжение мембран;

г) связывание белков поверхностью мембран и изменения конформации белков;

д) действие избытка ионов кальция.

Газовый состав крови при тканевой гипоксии характеризуется нормальными параметрами в артериальной крови и повышенным содержанием кислорода в венозной крови, то есть имеет место уменьшение артерио-венозной разницы.

*Перегрузочная* гипоксия (гипоксия нагрузки) возникает в случаях, когда физиологические возможности механизмов транспорта и утилизации кислорода и субстратов оказываются недостаточными для обеспечения резко возросших потребностей ткани или органа. Чаще всего такая гипоксия развивается в мышечных органах - скелетной мускулатуре или миокарде при чрезмерной нагрузке.

Для этой гипоксии характерны кислородный долг, венозная гипоксемия и гиперкапния.

*Субстратная* гипоксия возникает при недостатке субстратов окисления. Этот редко встречающийся тип гипоксии чаще всего обусловлен дефицитом глюкозы. Например, прекращение поступления глюкозы в головной мозг также как и нарушение поступления кислорода, уже через 5-8 минут ведет к гибели нейронов.

*Смешанная* гипоксия встречается чаще всего поскольку большинство гипоксигенных факторов влияют на несколько механизмов транспорта кислорода, либо при достижении определенного уровня кислородного голодания от одного механизма гипоксии, развиваются нарушения транспорта кислорода и по другим:

1. Один и тот же фактор вызывает сочетание двух или более типов гипоксии.
2. Первично возникает один тип гипоксии, а затем по мере развития болезни присоединяются другие типы.

### *Патофизиологические механизмы повреждающего действия гипоксии на клетку*

Согласно хемиосмической теории английского ученого П. Митчела, энергия пищи вначале преобразуется в электрическую энергию мембран митохондрий, а та уже тратится на производство АТФ. Эта гипотеза (отмеченная Нобелевской премией) показывает, что не только недостаток субстратов окисления (питательные вещества, кислород, ферментные системы) может нарушать образование энергии. Еще до гипотезы Митчела были открыты вещества, которые называли «разобщители». Эти вещества имели совершенно разную химическую природу, но все, действуя на мембраны митохондрий, «закорачивали» их, прекращая синтез АТФ, хотя окисление пищи продолжалось (вспомните, что больные тиреотоксикозом, несмотря на волчий аппетит быстро худеют). Таким образом, главный патогенетический механизм гипоксии - это нарушение протонного транспорта через мембрану митохондрий. Это

нарушение парализует работу АТФ-синтетазы, которая работает при пропускании через мембрану протонов (входящий катионный ток). Для того чтобы восстановить мембранный потенциал митохондрии, клетка мобилизует имеющиеся запасы АТФ и запускает резервные насосы, расположенные на наружной мембране митохондрии (К- $\text{Na}$ -АТФаза и протонные помпы). Однако вскоре эти запасы истощаются и в клетке разворачиваются драматические события. Прекращение работы кальциевых насосов приводит к накоплению внутриклеточного кальция. Положение усугубляется деполяризацией мембраны эндоплазматического ретикулума и открытием потенциал-зависимых кальциевых каналов, что приводит к массивному поступлению в клетку кальция. Поступающий кальций, соединяясь со своим основным внутриклеточным рецептором - кальмодулином, переходит в активную форму, активирует кальмодулин-зависимые протеинкиназы, а с их помощью стимулирует большинство внутриклеточных процессов - поступление в цитоплазму  $\text{H}^+$  и липолиз.

Возбуждение т.н. кальций-мобилизующих рецепторов (G- белок сопряжен с фосфолипазой-C), вызывает активацию диацилглицерола, активирующего протеинкиназу-C, регулирующую гидролиз фосфолипидов клеточной мембраны. Кроме того, важную роль играет другой вторичный мессенджер - инозитолтрифосфат, стимулирующий выход кальция из внутриклеточных депо. Избыточное накопление кальция в клетке вызывает фосфолипазный гидролиз и протеолиз, разрушение внутриклеточных структур, повреждение интра- и трансцеллюлярного

транспорта, повреждение мембраны, набухание клетки, нарушение деятельности генома. При критическом возрастании этих процессов, происходит т.н. «кальциевая смерть» клетки.

### *Механизмы экстренной и долговременной адаптации к гипоксии*

При возникновении гипоксии прежде всего реагируют *экстренные* механизмы направленные на предотвращение и устранение кислородного голодания. В этих приспособительных реакциях ведущая роль принадлежит механизмам транспорта кислорода. Каждая из систем вносит существенный вклад в адаптацию организма:

#### *Дыхательная система:*

1. Увеличение альвеолярной вентиляции за счет углубления и учащения дыхания и мобилизации резервных альвеол;

2. Увеличение легочного кровотока и повышение перфузионного давления в капиллярах легких;

3. Возрастание проницаемости альвеоло-капиллярных мембран для газов.

Система дыхания отвечает увеличением альвеолярной вентиляции, при этом учащается и углубляется дыхание, происходит мобилизация резервных альвеол. Увеличение легочной вентиляции происходит в результате рефлекторного возбуждения дыхательного центра импульсами с хеморецепторов сосудистого русла, главным образом синокаротидной и аортальной зон, которые обычно реагируют на изменение химического состава крови и в первую

очередь - на гиперкапнию и гиперонию. При гипоксической гипоксии раздражаются прежде всего периферические хеморецепторы, реагирующие на гипоксию (каротидная и синоаурикулярная зоны).

#### *Система кровообращения:*

1) развитие тахикардии, увеличение ударного и минутного объемов сердца;

2) увеличение массы циркулирующей крови за счет выброса из кровяного депо;

3) увеличение системного артериального давления и скорости кровотока;

4) централизация кровообращения.

Система кровообращения отвечает увеличением объема циркулирующей крови: возрастает ударный объем и венозный возврат, появляется тахикардия, опорожняются кровяные депо. Существенное значение имеет перераспределение крови в пользу жизненно важных органов, при этом преимущественно кровоснабжаются мозг, сердце, эндокринные железы. Запуск указанных механизмов осуществляется рефлекторными механизмами (собственные и сопряженные рефлексы с хеморецептивных и барорецептивных сосудистых зон). Кроме того, продукты нарушенного обмена (гистамин, адениновые нуклеотиды, молочная кислота), оказывая сосудорасширяющее действие, изменяли тонус сосудов, являясь фактором приспособительного перераспределения крови.

#### *Приспособительные реакции системы крови:*

1) усиление диссоциации  $HbO_2$  за счет ацидоза и увеличение содержания в эритроцитах 2, 3-дифосфоглицерата;

2) повышение кислородной емкости крови за счет усиления вымывания эритроцитов из костного мозга;

3) активация эритропоэза за счет усиления образования эритропоэтинов в почках и, возможно, других органах.

Система крови (система эритрона) реагирует дополнительным поступлением эритроцитов из депо (срочная реакция), активацией эритропоэза (свидетельством этому является увеличение количества митозов в нормобластах, повышение ретикулоцитов в крови и гиперплазия костного мозга). Активация эритропоэза идет как за счет увеличения выработки эритропоэтина, так и за счет стимуляции гемолиза, продукты которого (билирубин) стимулируют эритрон.

Изменение физико-химических свойств гемоглобина способствует более полному его насыщению кислородом в легких и повышенной отдаче в тканях. Дело в том, что гипоксия повышает способность молекул гемоглобина присоединять кислород и отдавать его тканям (эффект Бора). В течение 2-х дней от начала развития острой гипоксии в эритроцитах нарастает количество 2,3-дифосфоглицерата и АТФ, что способствует ускорению отдачи кислорода тканям. Этот феномен называется сдвиг кривой диссоциации вправо в нижней инфлексии. Одновременно верхняя инфлексия сдвигается влево, т.е. гемоглобин способен к поглощению большего количества кислорода при меньшем парциальном давлении  $O_2$ .

*Тканевые приспособительные реакции:*

1) ограничение функциональной активности органов и тканей, непосредственно не участвующих в обеспечении транспорта кислорода;

2) увеличение сопряжения окисления и фосфорилирования и активности ферментов дыхательной цепи;

3) усиление анаэробного синтеза АТФ за счет активации гликолиза.

Системы утилизации, то есть ткани - потребители кислорода, ограничивают функциональную активность структур не участвующих в процессах биологического окисления. Усиливают анаэробный синтез АТФ в реакциях гликолиза.

*Стадия срочной адаптации* может развиваться по двум направлениям:

1. Если действие гипоксического фактора прекращается, то адаптация не развивается и функциональная система ответственная за адаптацию к гипоксии не закрепляется.

2. Если действие гипоксического фактора продолжается или периодически повторяется в течение достаточно длительного времени, то организм переходит во 2-ю стадию *долгосрочной адаптации*.

*2-я стадия - переходная.*

Ей характерно постепенное снижение активности систем, обеспечивающих приспособление организма к гипоксии, и ослабление стрессовых реакций на повторное действие гипоксического фактора.

*3-я стадия - стадия устойчивой долговременной адаптации.*

Она характеризуется высокой резистентностью организма к гипоксическому фактору.

*Долговременная адаптации* сводится к формированию повышенных возможностей в транспорте и утилизации кислорода:

- в системах газотранспорта развиваются явления *гипертрофии* и *гиперплазии* - увеличивается масса дыхательных мышц, легочных альвеол, миокарда, нейронов дыхательного центра; усиливается кровоснабжение этих органов за счет увеличения количества функционирующих капиллярных сосудов и их гипертрофии;

- увеличивается *диффузионная способность легких*. Это происходит благодаря увеличению поверхности легочные альвеол из-за их повышенного растяжения вследствие увеличения вентиляции (горная эмфизема). Кроме того, увеличивается проницаемость альвеолокапиллярных мембран из-за уменьшения толщины интерстиция и сурфактанта. Доказано, что при хронической гипоксии, увеличивается содержание миоглобина, который представляет собой не только дополнительную кислородную емкость, но и обладает ферментативной активностью в окислительных процессах.

- улучшаются вентиляционно-перфузионные взаимоотношения. Последнее объясняют феноменом Эйлера-Лильештранда: альвеолы с плохой вентиляцией (функциональное мертвое пространство выключаются из кровоснабжения малого круга, тем самым устраняется неравномерность вентиляции-перфузии - механизм этого феномена связывают с выделением биологически активных веществ, в частности серотонина); кроме того, увеличение перфузионного давления в малом круге способ-

ствует сокращению гравитационных различий (стирание зон Уэста).

- развивается компенсаторная гиперфункция миокарда (не путать с гипертрофией). Механизм этого явления связан с повышением эффективности утилизации кислорода за счет:

1) усиления способности тканевых ферментов утилизировать кислород, поддерживать высокий уровень окислительных процессов и синтез АТФ;

2) более эффективного использования энергии окислительных процессов (в частности, в ткани головного мозга установлено повышение интенсивности окислительного фосфолирирования за счет большего сопряжения этого процесса с окислением);

3) усиления процессов бескислородного освобождения энергии при помощи гликолиза последний активируется продуктами распада и ослаблением ингибирующего влияния АТФ на ключевые ферменты гликолиза).

- увеличивается количество гемоглобина и эритроцитов на единицу объема крови; это связано с действием эритропоэтинов почечного и внепочечного происхождения;

- возрастает число субклеточных образований (митохондрий, рибосом) на единицу массы клетки. Это связано с увеличением синтеза структурных белков, приводящего к явлениям гиперплазии и гипертрофии. Таким образом, длительная гиперфункция систем транспорта и утилизации кислорода получает при гипоксии пластическое и энергетическое обеспечение (Ф.З. Меерсон).

4-я стадия:

1. Если действие гипоксического фактора прекращается, то постепенно происходит дезадаптация организма.

2. Если действие гипоксического фактора нарастает, то это может привести к истощению функциональной системы и произойдет срыв адаптации и полное истощение организма.

#### *Патологические нарушения при гипоксии*

При недостаточности или истощении приспособительных механизмов возникают функциональные и структурные нарушения вплоть до гибели организма. Метаболические изменения раньше всего наступают в энергетическом и углеводном обмене: - уменьшается содержание в клетках АТФ при одновременном увеличении концентрации продуктов его гидролиза - АДФ, ЛМФ и неорганического фосфата; в некоторых тканях, особенно в головном мозге, еще раньше падает содержание креатинфосфата. Значительно активизируется гликолиз, вследствие чего падает содержание гликогена и увеличивается концентрация пирувата и лактата; это способствует также общему замедлению окислительных процессов и затруднению энергезависимых процессов ресинтеза гликогена из молочной кислоты. Недостаточность окислительных процессов влечет за собой ряд других обменных сдвигов, нарастающих по мере углубления гипоксии: нарушается обмен липидов, белков, электролитов, нейромедиаторов, возникает метаболический ацидоз, отрицательный азотистый баланс. При дальнейшем углублении гипоксии угне-

тается и гликолиз, усиливаются процессы деструкции и распада.

Нарушения функций нервной системы обычно начинаются в сфере высшей нервной деятельности и проявляются в расстройстве наиболее сложных аналитико-синтетических процессов. Нередко, наблюдается своеобразная эйфория, теряется способность адекватно оценивать обстановку. При углублении гипоксии возникают грубые нарушения ВНД вплоть до утраты способности к простому счету, помрачению и полной потери сознания. Уже на ранних стадиях гипоксии наблюдается расстройство координации вначале сложных, а затем простых движений, переходящих в адинамию.

Нарушения кровообращения выражаются в тахикардии, ослаблении сократительной способности сердца, аритмиях вплоть до фибрилляции предсердий и желудочков. Артериальное давление вначале может повышаться, а затем прогрессивно падает вплоть до развития коллапса; возникают расстройства микроциркуляции, В системе дыхания после стадии активации возникают диспноэтические явления с различными нарушениями ритма и амплитуды дыхательных движений. После нередко наступающей кратковременной остановки появляется терминальное (атональное) дыхание в виде редких глубоких судорожных вздохов, постепенно ослабевающих вплоть до полного прекращения. При особо быстро развивающейся (молниеносной) гипоксии большая часть клинических изменений отсутствует, т.к. очень быстро происходит полное прекращение жизненно важных функций и наступает



клиническая смерть. Хронические формы гипоксии, возникающие при длительной недостаточности кровообращения дыхания, при болезнях крови и других состояниях сопровождающихся стойкими нарушениями окислительных процессов в тканях, проявляются повышенной утомляемостью, одышкой, сердцебиением при небольшой физической нагрузке, общим дискомфортом, постепенно развивающимися дистрофическими изменениями в различных органах и тканях.

***Профилактика и терапия гипоксических состояний. Гипоксия как лечебное средство.***

Профилактика и лечение гипоксии зависят от вызвавшей ее причины и должны быть направлены на ее устранение или ослабление. В качестве общих мер применяют вспомогательное или искусственное дыхание, дыхание кислородом под нормальным или повышенным давлением, электроимпульсную терапию нарушений сердечной деятельности, переливание крови, фармакологические средства. В последнее время получают распространение т.н. антиоксиданты - средства, направленные на подавление свободнорадикального окисления мембранных липидов, играющего существенную роль в гипоксическом повреждении тканей, и антигипоксанты, оказывающие непосредственное благоприятное воздействие на процессы биологического окисления. Устойчивость к гипоксии может быть повышена специальными тренировками для работы в условиях высокогорья, в замкнутых помещениях и других специальных условиях.

В последнее время получены данные о перспективности использования для профилактики и терапии заболеваний, содержащих гипоксический компонент, тренировку дозированной гипоксией по определенным схемам и выработку долговременной адаптации к ней.

**Патофизиология экстремальных состояний. Шок. Коллапс. Кома. Понятие о терминальных состояниях.**

**Экстремальные состояния** - это состояния, представляющие опасность для жизни, возникающие при воздействии на организм особо вредных внешних факторов или при неблагоприятных течениях болезненных процессов, которые приводят к грубым расстройствам метаболизма и жизненно-важных физиологических функций, требуя немедленных лечебных действий.

К числу наиболее важных и распространенных экстремальных состояний относят коллапс, шок, кому, претерминальные и терминальные состояния. Эти состояния различаются по этиологическим факторам, основным звеньям патогенеза и главным проявлениям.

**Этиология экстремальных состояний**

Экстремальные состояния могут быть вызваны:

а) воздействием практически любого внешнего фактора, обладающего высокой патогенностью (травмы, резкие колебания температуры, атмосферного давления, недостаток кислорода, воды и пищи, резкие психогенные и физические нагрузки, особо патогенные формы микроорганизмов и т.д.). Важную роль играет изменение реактивности организма;

б) вторая группа этиологических факторов - факторы эндогенного происхождения (грубые эндокринные и метаболические расстройства, кровотечения, кровоизлияния,

тяжелые инфекции, недостаточность сердечно-сосудистой системы и дыхания, опухоли, почечная или печеночная недостаточность).

**Патогенез**

Важную роль в патогенезе экстремальных ситуаций играют возникающие адаптивные реакции, реализующиеся на различных уровнях и отмечающихся разной степенью специфичности. При некоторых экстремальных состояниях возникающее напряжение адаптивных механизмов предотвращает угрожающие нарушения процессов жизнедеятельности и отклонения параметров гомеостаза. Такие состояния максимального напряжения приспособительных систем без нарушения жизненно-важных функций характерны для *экстремальных условий* существования, а не для экстремальных состояний.

Следует различать *экстремальные* и *терминальные* состояния. Многие формы экстремальных состояний самостоятельно обратимы, а терминальные состояния, без специальной экстренной помощи заканчиваются гибелью организма.

Конкретные механизмы срочной адаптации организма при разных экстремальных состояниях и на разных стадиях их развития могут существенно отличаться: однако имеются и *стереотипные формы* адаптации:

1. В большинстве случаев вначале происходит активация симпато-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем, направленная на мобилизацию ряда метаболических и системных защитно-приспособительных ре-

акции. Формирование таких реакций происходит на основе характеристик патогенного фактора и вызываемых им нарушений.

2. По мере увеличения тяжести состояния происходит сужение диапазона приспособительных реакций, упрощение и распад функциональных систем, обеспечивающих тонкую регуляцию локомоторных и вегетативных функций и сложное поведение.

3. Осуществляется переход организма на «экстремальное регулирование». Ему присущи *следующие механизмы*:

Постепенное отключение центральной нервной системы от афферентных влияний для создания сложных функциональных систем и сохранение минимума афферентных синапсов для обеспечения дыхания, кровообращения и других жизненно-важных функций. Может произойти и полное отключение афферентных сигналов, что повышает *устойчивость* «неработающих структур» к дефициту энергии.

*Метаболические расстройства при экстремальных состояниях.*

Ведущим фактором нарушения обмена веществ и физиологических процессов при экстремальных состояниях является **гипоксия**.

Она может выступать важнейшим этиологическим фактором экстремальных состояний. Часто гипоксия возникает вторично, приобретая роль решающего патогенетического фактора. Наиболее ранние изменения возникают в сфере энергетического и углеводного обмена. Пер-

винным сдвигом является дефицит макроэргов: уменьшение содержания в клетках АТФ и увеличение продуктов его гидролиза - АДФ, АМФ, аденозина, неорганического фосфата. Развивается **метаболический ацидоз** за счет накопления недоокисленных продуктов - молочной, пировиноградной и кетокислот. Далее нарушаются все энергозависимые процессы (синтезы), возрастают уровень остаточного азота.

Большую роль играют **повреждение биомембран**. Здесь в первую очередь задействовано усиление свободнорадикальных процессов, вызывающих перекисное окисление липидных компонентов биомембран. Происходит нарушение обмена электролитов и воды и в первую очередь - процессов активного транспорта и распределения ионов на мембранах клеток и их органелл.

Экстремальные состояния сопровождаются усиленным образованием и высвобождением различных биологически активных веществ: гистамина, серотонина, кининов, лизосомальных ферментов и др. Часто развивается диспротеинемия, накапливаются продукты денатурации белка и распада клеток. Как правило, развивается токсемия.

***Нарушение основных физиологических функций при экстремальных состояниях:***

### ***1. Система кровообращения***

При всех экстремальных состояниях развиваются сходные расстройства микроциркуляции, нарушение перфузии микрососудов, расширение капилляров, прекапи-

лярных сфинктеров и венул, снижение их чувствительности к вазопрессорным влияниям, увеличение проницаемости сосудистых стенок и их структурные нарушения. Возникает патологическая агрегация эритроцитов - «сладж-синдром», гиперкоагуляция крови, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), микротромбоз сосудов, явления стаза.

Расстройства микроциркуляции приводят к «шоковому легкому» или «шоковой почке» (расстройства газообмена и почечной недостаточности). То же может происходить в печени и мозге.

При экстремальном состоянии имеют место расстройства системной гемодинамики в виде уменьшения объема циркулирующей крови, снижением венозного возврата крови к сердцу, падением тонуса артериол и вен. Со стороны сердца часто наблюдается тахикардия, различные формы аритмий, недостаточность коронарного кровотока, уменьшение сердечного выброса и др. признаки сердечной недостаточности.

## *2. Система внешнего дыхания*

Расстройства возникают после периода гипервентиляции. Они характеризуются изменениями глубины и частоты, соотношения фаз вдоха и выдоха, периодическими феноменами (волнообразное дыхание, дыхание типа Биота и Чейн-Стокса), может наблюдаться дыхание типа Кусмауля и другие патологические формы. При экстренных состояниях могут нарушаться также легочная перфузия и процесс альвеоло-капиллярной диффузии.

## *3. Нервная система*

Страдают все нервные процессы: корковые, вегетативные, локомоторные, сенсорные. Но эти нарушения характерны для разных видов экстремальных состояний.

## *4. Нарушение функции почек*

Проявляются в преходящей или стойкой олиго- или анурии, протеинурии и др. изменений качественного состава мочи, общей недостаточности выделительной функции почек вплоть до уремии.

## *5. Нарушение функции печени*

Сопровождается ослаблением процессов детоксикации, синтеза мочевины, белковосинтетических процессов, диспротеинемией, расстройствами углеводного и других видов обмена.

Рассмотрим основные формы экстремальных состояний.

*Шок* (от англ. shock - удар) - остро развивающийся синдром, характеризующийся резким уменьшением капиллярного (обменного, нутритивного) кровотока в различных органах, недостаточным снабжением кислородом, неадекватным удалением из ткани продуктов обмена и проявляющийся тяжелыми нарушениями функций организма.

«Шок - сложный типовой патологический процесс, возникающий при действии на организм экстремальных факторов внешней и внутренней среды, которые наряду с первичным повреждением вызывают чрезмерные и неадекватные реакции адаптивных систем, особенно симпатико-адреналиновой, стойкие нарушения нейро-эндокрин-

ной регуляции гомеостаза, особенно гемодинамики, микроциркуляции, кислородного режима организма и обмена веществ» (В.К. Кулагин).

Сущность процесса «шок» - несогласованные изменения в обмене и его циркуляторном обеспечении, возникающие вследствие расстройств нервной и гуморальной регуляции (С. А. Селезнев).

Шок необходимо отличать от *коллапса* (от лат. collabor - падать, спадать), т.к. иногда одно и то же состояние обозначают то как коллапс, то как шок (например, кардиогенный коллапс, кардиогенный шок). Напомним, что коллапсом называется острая сосудистая недостаточность, характеризующаяся падением сосудистого тонуса и объема циркулирующей крови. Такое сходство данных патологических процессов обусловлено падением в обоих случаях АД. *Коллапс* ~ острая сосудистая недостаточность, протекающая по типу паралича сосудов, характеризующаяся резким снижением АД, уменьшением массы циркулирующей крови. При этом, как правило, теряется сознание. При шоке также наблюдается снижение АД и помутнение сознания.

Однако между этими двумя состояниями имеются принципиальные отличия. При коллапсе процесс развивается с первичной недостаточностью вазоконстрикторной реакции. При шоке в связи с активацией симпатoadrenalовой системы вазоконстрикция резко выражена. Она же является и начальным звеном сложных нарушений микроциркуляции, тканевого питания, метаболизма в органах и тканях, получивших название шок-специфических, ко-

торых нет при коллапсе. Кроме того, при всех шоках, особенно травматическом, выделяются 2 стадии: возбуждения и торможения (эректильная и торпидная). В стадии возбуждения АД бывает повышенным. При коллапсе никогда нет стадии возбуждения, давление падает сразу и как следствие, сознание выключается полностью. При шоках сознание спутано, но сохранено и выключается только на поздних стадиях и в тяжелых случаях.

Шоки необходимо отличать и от *комы*. Забегая вперед, укажем, что комой называется экстремальное состояние, характеризующееся глубоким угнетением ЦНС, стойкой потерей сознания, утратой реакций на внешние, в том числе болевые раздражители любой интенсивности. Кома отличается и от шока и от коллапса по своему основному критерию - полной и стойкой утрате сознания. Однако при неблагоприятном развитии и коллапс, и шок могут привести к коматозному состоянию. По существу, почти любой патологический процесс, если он завершается гибелью организма, перед клинической смертью проходит более или менее длительную стадию комы. Исключение составляют лишь случаи особо разрушительных факторов, где смерть наступает мгновенно.

*Этиологический фактор* любого шока - воздействие на организм сверхсильных патогенных раздражителей. Инициальным моментом в патогенезе шока является массивный поток биологически отрицательной афферентации, поступающей в ЦНС из области воздействия повреждающего фактора.

Естественно, каждый вид шока имеет свои механизмы развития, но в патогенезе развития шоковой реакции есть общие звенья патогенеза. Ими являются:

- 1) гиповолемия (абсолютная - потеря крови или относительная - снижение МОК и венозного возврата к сердцу);
- 2) боль;
- 3) инфекция.

Соотношение этих факторов при каждом шоке различно. Но они включают два типа компенсаторных механизмов,

*1-ый тип* называется вазоконстрикторным типом. Гиповолемия приводит к первоначальному снижению АД, что раздражает барорецепторы и через ЦНС вызывает активацию симпатoadреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем. Болевое раздражение и инфекция стимулирует эту активацию. Катехоламины сокращают сосуды, имеющих альфа-адренорецепцию (кожи, почек, органов брюшной полости) и не действуют на коронарные сосуды сердца и мозга. Происходит «централизация кровообращения», т.е. сохранение кровотока в жизненно важных органах. Именно в этом заключается биологическое значение включения защитно-компенсаторных механизмов 1 типа.

Однако резкое ограничение перфузии кожи, почек, органов брюшной полости вызывает их ишемию. Возникшая гипоксия в ряде органов включает *2-й тип* компенсаторных механизмов - вазодилататорный, который направлен на ликвидацию ишемии. В тканях образуются

вазоактивные вещества (амины, полипептиды), расширяющие сосуды, повышающие их проницаемость и нарушающие реологические свойства крови. Значительный вклад в их образование вносят поврежденные ткани, в которых идет распад тучных клеток, активация протеолитических систем, выход из клеток ионов калия и др. Это резко меняет микроциркуляцию в тканях, снижая капиллярный и усиливая шунтовой кровоток, изменяя реакцию прекапиллярных сфинктеров на катехоламины и увеличивая проницаемость капиллярных сосудов. Отмечается выход жидкости из сосудов и формируется «порочный круг» на уровне сердечно-сосудистой системы (уменьшение венозного возврата - снижение МОК - гипоксия), ведущий к снижению АД. Болевой компонент приводит к угнетению рефлекторной саморегуляции сосудов. В дальнейшем возникают расстройства функции легких (шоковое легкое), почек (шоковая почка), свертывания крови, приводя к острой полиорганной недостаточности.

### ***Виды шока***

*По характеру этиологического фактора, выделяют:*

1. Травматический шок и его разновидности (операционный, болевой и др.).
2. Ожоговый.
3. Анафилактический.
4. Гемотрансфузионный.
5. Кардиогенный.
6. Септический.
7. Геморрагический.
8. Дегидратационный.



### *Патофизиологические закономерности шока*

1. Дефицит эффективно циркулирующего объема крови.
2. Избыточная активация симпато-адреналовой системы.
3. Реодинамические расстройства в области микроциркуляции.
4. Клеточная гипоксия.
5. Прогрессирующий ацидоз.
6. Гипотония.
7. Поражение клеток с развитием необратимой дезорганизации.

### *Стадии проявления и основные механизмы развития токов:*

Для любого шока характерно двухфазовое изменение деятельности ЦНС: первоначальное возбуждение (эректильная стадия) и дальнейшее угнетение (торпидная стадия).

В обеих фазах сохраняется сознание. Оно может быть значительно редуцировано и изменено, однако не утрачивается полностью. Сохранены, хотя и существенно ослаблены, и рефлекторные реакции на внешние раздражители.

В соответствии с фазными изменениями ЦНС происходят изменения нейро-эндокринной регуляции. Для эректильной фазы характерно усиление симпато-адреналовых и гипофизарно-надпочечниковых влияний, которые модифицируют обмен веществ и повышают активность ряда физиологических систем. В начале торпидной фазы уровень катехоламинов и кортикостероидов еще

повышен, но эффективность их действия снижается. В дальнейшем развивается истощение и снижение активности обеих систем.

В эректильной фазе шока наблюдается активация функций системы кровообращения и дыхания, в торпидной стадии происходит ослабление центральной гемодинамики и альвеолярной вентиляции. Развивается недостаточность кровообращения и дыхания, что приводит к развитию тяжелой гипоксии и именно она определяет в дальнейшем тяжесть шокового состояния.

Характерны для шока расстройства микроциркуляции и токсемия. Скорость возникновения токсемии, ее характер и значение зависят от вида шока. Токсическое действие оказывают: биологически активные вещества (гистамин, катехоламины, кинины и др.) денатурированные белки, лизосомальные ферменты, токсические продукты кишечника, микробы и их токсины. Играют значение и метаболиты нарушенного обмена веществ: молочная и пировиноградная кислоты, аденозин, калий и мн. др.

В процессе развития шока возникают «порочные круги», от чего патология усиливается. Пример: расстройства кровообращения и микроциркуляции возникают в ответ на расстройство деятельности ЦНС. Ухудшение этих функций вызывает гипоксию, а последняя углубляет расстройства нервных процессов.

### *Особенности различных видов шока*

1. *Травматический шок.* Возникает при тяжелых травмах органов брюшной и грудной полостей, опорно-

двигательного аппарата, сопровождающихся даже минимальными кровотечениями. Часто сопровождается и углубляется кровотерей и инфицированием ран. Во время *эректильной фазы* у больных отмечается речевое и двигательное возбуждение, бледность кожных покровов, тахикардия, некоторое повышение АД. Эти признаки определяются возбуждением симпато-адреналовой системы. Во время *торпидной стадии* - наблюдается общее угнетение всех функций организма. Клиническая картина этой стадии была описана в 1864 г. выдающимся отечественным хирургом Н.И. Пироговым:

«С оторванной рукой или ногой лежит такой окоченелый на перевязочном пункте неподвижно. Он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ни чего не требует: тело холодное, лицо бледное как у трупа и; взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс как нитка едва заметен под пальцем и с частыми перебежками. На вопросы окоченелый или совсем не отвечает или только про себя чуть слышно шепотом, дыхание тоже едва заметно. Рана и кожа почти нечувствительные». Описанные признаки свидетельствуют о продолжающейся активации симпато-адреналовой системы (бледная, холодная кожа, тахикардия) и об угнетении функции ЦНС (сознание затемнено, хотя полностью не выключено, снижена болевая чувствительность. Ведущими патогенетическими звеньями данного вида шока являются болевое раздражение и развивающаяся гиповолемия. Больные погибают от расстройств кровообращения, дыхательной или почечной недостаточности.

2. *Ожоговый шок*. Развивается при поражении более 15 % поверхности тела и ожогах 2 - 3 степени, а у детей и пожилых лиц - даже при меньших площадях. Основная мощная шокогенная афферентация поступает от рецепторов обожженной поверхности кожи. *Эректильная фаза* короткая, быстро переходит в торпидную. Для этого шока характерна тяжелая и быстро развивающаяся интоксикация. Уже в первые часы резко увеличивается проницаемость капилляров, особенно в зоне ожога, что ведет к значительному выходу жидкости их сосудов в ткани. Большое количество отечной жидкости в области повреждения теряется. При ожоге 30 % поверхности тела у взрослого больного теряется с испарением до 5 - 6 л в сутки, а объем циркулирующей крови падает на 20 - 30 %. Из поврежденных тканей всасывается большое количество токсинов. Токсемия вместе с нарушениями водного обмена, грубыми изменениями физико-химических свойств крови приводит к гемолизу эритроцитов и почечной недостаточности. Далее включаются аутоаллергические реакции. Ведущими патогенетическими факторами становятся гиповолемия, болевое раздражение, выраженное повышение проницаемости сосудов, токсемия.

"3. *Анафилактический шок*. Является тяжелой формой аллергии немедленного типа. Возникает при введении вакцин и сывороток, некоторых лекарственных препаратов (антибиотики, сульфаниламиды), яда насекомых. Короткая эректильная фаза с головной болью, зудом и потливостью, затем нарастает чувство удушья и бронхоспазма. В торпидной фазе - спутанное сознание и судороги.

Вместе с дыхательной недостаточностью возникает распространенная вазодилатация и коллапс. Состояние может углубиться отеком гортани, крапивницей, отеком Квинке. Патогенез связан с проявлением гиперчувствительности немедленного типа (1 тип по Желлу-Кумбсу). Происходит фиксация АТ+АГ на базофилах крови и тучных клетках соединительной ткани, что вызывает их дегрануляцию с выделением специфических медиаторов: гистамина, гепарина, фактора хемотаксиса эозинофилов, фактора хемотаксиса аллергии нейтрофилов. Патологическими эффектами будут повышение проницаемости капилляров с развитием отека и серозного воспаления. Ведущими патогенетическими факторами данного вида шока будут являться гиповолемия, выраженное повышение проницаемости сосудов.

4. *Гемотрансфузионный шок* возникает при переливании крови. В эректильной фазе характерны боли в разных частях тела, особенно в области почек, чувство жара, затрудненный выдох. В торпидной фазе - гемодинамические расстройства и судороги. Характерны множественные кровоизлияния и нарушение функции почек.

5. *Кардиогенный шок*. Возникает в 12 - 15 % случаев инфаркта миокарда. Большую роль в развитии шока играет величина пораженной части миокарда. Считается, что он всегда развивается при поражении 40 % и более массы миокарда. Возможно развитие этого вида шока и при отсутствии инфаркта в случаях механических препятствий для наполнения или опорожнения желудочков, при тампонаде сердца, внутрисердечных опухолях. Проявляется

болью, вплоть до ангинозного состояния; отмечается отсутствие выраженного повышения АД в эректильной фазе. Торпидная фаза - продолжительная. Может завершиться отеком легких. Ведущими патогенетическими звеньями в развитии кардиогенного шока являются: болевое раздражение; нарушение сократительной функции сердца и нарушения ритма сердца. Выраженность и сочетание этих звеньев в каждом случае кардиогенного шока различны, что дает основание для выделения разных форм этого осложнения. Результатом нарушения сократительной функции является уменьшение сердечного выброса и как следствие - сердечного индекса. Развивается гиповолемия. Присоединение аритмии усугубляет этот процесс.

6. *Дегидратационный шок*. Возникает как следствие значительной дегидратации организма в связи с потерей жидкости и электролитов. При выраженных экссудативных плевритах, илеусе, перитоните, жидкость из сосудистого русла переходит в соответствующие полости. При неукротимой рвоте, сильной диарее, жидкость теряется наружу. Следствием является развитие гиповолемии, которая и играет роль ведущего патогенетического звена. Дополнительным действующим фактором нередко служит инфекционный процесс.

7. *Геморрагический шок*. Возникает при наружных (ножевое, пулевое ранение, эрозивные кровотечения из желудка при язвенной болезни опухолях, туберкулезе и др.) или внутренних (гемоторакс, гемоперитонеум) кровотечениях в условиях минимального травмирования тканей.

8. *Септический (эндотоксиновый) шок*. Возникает как осложнение сепсиса. Отсюда название «септический». Поскольку, главным повреждающим фактором являются эндотоксины микроорганизмов, этот шок называют также эндотоксиновым. Введением соответствующих доз эндотоксинов животным можно получить многие изменения, возникающие при септическом шоке у людей. Наиболее частой причиной септического шока служат грамм-отрицательные микроорганизмы - кишечная палочка, стрептококки, пневмококки.

Особенностью септического шока является его развитие на фоне существующего инфекционного процесса и первичного септического очага, из которого в организм поступают микроорганизмы и их токсины (холангит или пиелонефрит с обструкцией выводящих путей, перитонит и др.). Шок характеризуется лихорадкой, потрясающими ознобами с проливными потами, тахикардией, тахипное, бледной кожей, быстро прогрессирующей недостаточностью кровообращения, нарушением функции легких.

*Ведущие патогенетические звенья шока:*

1) увеличение потребности организма в доставке кислорода. Это вызывается лихорадкой (усиление обменных процессов), усилением работы органов дыхания (тахипное), ознобами (усиление работы скелетной мускулатуры) увеличением работы сердца - сердечный выброс увеличивается в 2 - 3 раза. Последнее ведет к снижению ОПСС;

2) снижение оксигенации крови в легких и недостаточное извлечение кислорода из крови тканями. Оксигенация крови снижена в связи с циркуляторными наруше-

ниями в малом круге, вызванными микротромбэмболией агрегацией тромбоцитов на стенках сосудов, а также на нарушением вентиляционно-перфузионных отношений в легких из-за развития ателектазов, пневмоний, отека легких. Недостаточное извлечение кислорода из крови объясняется несколькими причинами:

а) резким усилением шунтового кровотока в тканях;

б) на ранних стадиях дыхательным алкалозом в связи с тахипное и вызванным этим сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево;

в) активация эндотоксинами протеолитических систем в биологических жидкостях (калликреин-кининовая, комплемента, фибринолитическая) с образованием продуктов с выраженным биологическим действием.

*Коллапс* (лат. *collapsus* - ослабевший, упавший).

Острая сосудистая недостаточность, характеризующаяся падением сосудистого тонуса и объема циркулирующей крови. Коллапс - патологический процесс, характеризующийся угнетением деятельности ЦНС и других функций организма, резким снижением артериального и венозного давлений, уменьшением массы циркулирующей крови с нарушением обмена веществ. Коллапс не является нозологической единицей, он возникает на высоте развития некоторых тяжелых заболеваний. При этом отмечается прямая зависимость между тяжестью состояния больного и степенью нарушения кровообращения. Основное звено патогенеза коллапса - острая сосудистая недостаточность.

## *Этиология и классификация коллапса*

В зависимости от этиологических факторов выделяют следующие виды коллапса:

- **т о к с и ч е с к и й** : развивается при острых отравлениях окисью углерода, цианидами, фосфорорганическими веществами, нитро и аминосоединениями и др. веществами общетоксического действия;

- **и н ф е к ц и о н н ы й** : развивается как осложнение менингоэнцефалита, брюшного и сыпного тифа, острой дизентерии, острой пневмонии, ботулизма, сибирской язвы, вирусного гепатита, токсического гриппа и т.д. вследствие интоксикации эндо- и экзотоксинами;

- **г е м о р р а г и ч е с к и й** : развивается при острой массивной кровопотери, плазмопотери при ожоге, водно-электролитных расстройствах на почве тяжелой диареи, неукротимой рвоты или нерационального применения мочегонных средств;

- **о р т о с т а т и ч е с к и й** : возникает при быстром переходе из горизонтального положения в вертикальное, а также при длительном стоянии;

- **г и п о к с и ч е с к и й** : развивается в условиях пониженного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе;

- **коллапс при воздействии некоторыми физическими факторами**: электрического тока, больших доз ионизирующей радиации, высокой температуры;

**коллапс при острых заболеваниях внутренних органов**: остром панкреатите, остром миокардите, инфаркте миокарда и др.

## *Патогенез коллапса*

Условно выделяют два механизма развития коллапса, которые могут сочетаться.

*Первый* заключается в падении тонуса артериол и вен в результате воздействия этиологических факторов непосредственно на сосудистую стенку, на сосудодвигательный центр или на сосудистые рецепторы. Развивается парез сосудов, который ведет к увеличению емкости сосудистого русла, депонированию крови в некоторых сосудистых областях, падению венозного притока к сердцу. Как следствие возникают уменьшение сердечного выброса, падение артериального и венозного давления, ведущие к развитию тканевой гипоксии, нарушению обмена веществ и жизненно важных функций.

*Другой* механизм связан непосредственно с быстрым уменьшением массы циркулирующей крови и недостаточной компенсаторной реакцией симпато-адреналовой системы. Возникает снижение возврата крови к сердцу, уменьшение сердечного выброса, нарушение микроциркуляции, гипоксия циркуляторного типа и метаболический ацидоз.

При затяжном течении коллапса в результате гипоксии и нарушений обмена высвобождаются вазодилататоры (ацетилхолин, гистамин, кинины, простагландины). Они вместе с тканевыми метаболитами (молочной кислотой, аденозином), оказывают гипотензивное действие и усиливают сосудистую проницаемость.

## *Клиника коллапсов*

Коллапс чаще развивается остро, внезапно. Сознание сохранено, но больные безучастны к окружающему, жа-

дуются на головокружения, шум в ушах, ослабление зрения, зябкость. Кожа у них бледнеет, выделяется холодный пот. Температура тела чаще понижена, дыхание поверхностное и учащенное, пульс учащенный, слабого наполнения, АД падает до 70-60 мм.рт.ст. и даже ниже. На ЭКГ определяются признаки недостаточности коронарного кровотока.

*Кома* (греч. - глубокий сон).

Это остро развивающееся состояние, характеризующееся угнетением функций ЦНС с утратой сознания, нарушением рефлексов и жизненно-важных функций организма.

### *Этиология и классификация*

Кома не является самостоятельным заболеванием. Она возникает как осложнение ряда заболеваний, либо как проявление повреждения головного мозга. По этиологическому фактору выделяют свыше 30 видов комы, большая часть которых объединяется в пять групп:

#### *1. Первично-церебральная или неврологическая кома.*

К этой группе относят апоплектическую кому (при инсульте), эпилептическую, травматическую, а также комы при энцефалите, менингите и опухолях головного мозга.

*2. Кома при эндокринных заболеваниях.* Диабетическая, гипокортикоидная, гипопитуитарная - при гормональной недостаточности, тиреотоксическая, гипогликемическая - при гормональной избыточности.

*3. Токсическая кома.* Обусловлена либо воздействием экзогенного яда, либо эндогенной интоксикацией (пече-

ночная, почечная недостаточность, панкреатит, инфекционные болезни).

*4. Кома обусловленная нарушением газообмена* (гипоксемическая при недостаточном поступлении кислорода извне, или с нарушением транспорта кислорода кровью при анемиях и расстройствах кровообращения, респираторная - при дыхательной недостаточности).

*5. Кома, первично связанная с потерей электролитов, воды и энергетических веществ* (хлоргидропеническая кома, кома при рвоте и голодная кома).

### *Патогенез комы*

Развитие комы связано с метаболическими и структурными нарушениями в центральной нервной системе (ЦНС), соотношение которых при различных видах комы различно.

Структурные изменения ЦНС возникают первично при травме и воспалениях головного мозга, опухолях, нарушениях мозгового кровообращения и вторично при метаболических расстройствах, вызванных отравлениями, эндокринными и внутренними заболеваниями. Из метаболических нарушений общими для многих видов ком являются недостаточное энергетическое и пластическое обеспечение функций нервных клеток за счет дефицита или нарушений усвоения глюкозы и других веществ, развития гипоксии. Важное значение имеют расстройство водно-электролитного гомеостаза нейронов и функции их мембран с нарушением медиаторных процессов в синапсах центральной нервной системы.



## **Клиника**

Кома может развиваться внезапно, быстро и постепенно. Внезапное развитие чаще наблюдается при первично-церебральной коме. Больной теряет сознание, и в ближайшие минуты выявляются все признаки глубокой комы - расстройства дыхания, ритма и темпа сердечных сокращений, снижение АД, расстройство функций тазовых органов. При постепенном развитии комы выделяют прекому и 4 степени тяжести коматозного состояния.

*Прекома:* Отмечают расстройства сознания - спутанность, заторможенность, сонливость, реже психомоторное возбуждение. Рефлексы сохранены, хотя координация движений и вегетативные функции изменены.

*Кома I степени:* Отмечают оглушенность сознания, торможение реакций на раздражители, контакт с больными затруднен, мышечный тонус повышен.

*Кома II степени:* Больной находится в глубоком сне и сопоре, контакт с ним невозможен, реакции на раздражители резко ослаблены, появляются патологические типы дыхания, возможны непроизвольные мочеиспускание и дефекация.

*Кома III степени:* Сознание отсутствует, большинство рефлексов угнетено, отмечаются патологические типы дыхания. Мочеиспускание и дефекация непроизвольны, АД снижено, температуры тела понижена.

*Кома IV степени:* (запредельная): отмечается полная арефлексия, атония мышц, гипотермия, глубокое нарушение функций продолговатого мозга с прекращением спонтанного дыхания, режим снижением артериального давления.

## **Терминальные состояния**

При своевременно начатом и грамотном лечении шокового состояния, прогноз, как правило, благоприятный. Однако тяжелые шоковые состояния (развившиеся в результате действия интенсивного этиологического фактора или в условиях ослабленного организма со сниженной реактивностью - дети, старики), могут привести к смерти. Вообще смерть - это процесс, развивающийся постепенно, и в этом процессе можно выделить несколько стадий - т.н. терминальных состояний, а именно: преагонию, агонию, клиническую и биологическую смерть. Таким образом, терминальные состояния - это стадии развития смерти, характеризующиеся четкими патофизиологическими признаками.

Итак, *преагония* - первое терминальное состояние - характеризуется различной продолжительностью (часы, сутки), в этот период наблюдается одышка, снижение артериального давления (верхнее давление - 60 мм.рт.ст., тахикардия, наблюдается затемнение сознания). Преагональное состояние продолжается не более суток и при отсутствии адекватной помощи переходит в агонию.

*Агония* - (от греч. agon-борьба) - постепенное выключение всех физиологических функций при крайнем напряжении защитных механизмов, которые утрачивают свою целесообразность - например, судороги (следствие безудержного распространения возбуждения), терминальное дыхание (как проявление повышенной возбудимости дыхательного центра). Продолжительность агонии - 2 - 4 мин.

*Клинической смертью* называют такое состояние, когда работа основных систем жизнеобеспечения - кровообращения и внешнего дыхания прекращена, но сохраняется определенный (минимальный) уровень обмена веществ в тканях. Необходимо помнить, что на этом этапе жизнь можно восстановить. Именно поэтому необходимо, чтобы каждый медицинский работник мог надежно диагностировать эту стадию.

Наконец, *биологическая смерть* - стадия необратимых изменений в организме.

*Умирание* процесс неоднородный в пространстве и времени. Как правило, распад целостности организма начинается с наиболее молодых в эволюционном отношении и наиболее дифференцированных по механизмам систем. Наиболее чувствительна - нервная система (4-5 мин. от начала клинической смерти - необратимые изменения). Это обусловлено тем, что в нейронах - нет запасов глюкозы. Умирание нейрона идет фазно: вначале - активация (парадоксальная фаза парабиоза), затем торможение. В ЦНС имеется очередность выключения отделов. Наиболее чувствительна к гипоксии кора больших полушарий. Затем выключается ближайшая подкорка, а далее уже более древние ствол и спинной мозг (он устойчив к действию гипоксии в течение 40 мин.).

*Дыхание*: вначале дыхание усиливается, становится все более глубоким ( $\text{CO}_2$ ), затем останавливается на 1 мин. - терминальная пауза, затем возобновляется - судорожное дыхание (гаспы) - из-за угнетения верхних от-

делов мозга, уменьшения координации со стороны моста. Вместе с дыхательным центром повышается тонус сосудов, сокращения сердца усиливаются, но ненадолго. Включается гликолиз, но он низко эффективен - возникает ацидоз.

После остановки сердца оно продолжает генерировать импульсы в течение 30-60 мин., что подтверждается сохранением импульсов ЭКГ.

В процессе умирания происходят характерные изменения обмена веществ, обусловленные главным образом все углубляющимся кислородным голоданием. Окислительные пути метаболизма блокируются, и организм получает энергию за счет гликолиза. Включение этого древнего пути обмена веществ имеет компенсаторное значение, но низкая эффективность его приводит к усугублению ацидоза. Наступает клиническая смерть. В это время обмен веществ протекает на минимальном уровне и своевременное восстановление дыхания и кровообращения может привести к оживлению. Исследования В.А. Неговского показали, что надежное оживление возможно в течение 5 мин. после остановки сердца.

*Реанимация* включает ряд мероприятий, которые направлены на восстановление дыхания и кровообращения: массаж сердца, искусственное дыхание. Поскольку, в терминальном периоде нередко наблюдается фибрилляция сердца, когда вследствие беспорядочного асинхронного сокращения отдельных мышечных групп, полноценная систола невозможна. В таких случаях применяют дефиб-

**Патофизиологические основы учения о боли и обезболивании. Боль как защитно-приспособительная реакция и звено патогенеза.**

рилляцию: на грудную клетку подается напряжение до 6 Кв продолжительностью 10 мс. Такой единичный разряд устраняет фибрилляцию и способствует восстановлению кровообращения. Подробнее методику проведения реанимационного пособия Вам расскажут на хирургических дисциплинах.

В течение жизни человека, с момента рождения и до самой смерти, его суровым и неизбежным спутником является боль. Именно она учит человека осторожности, заставляет беречь свое тело, сигнализирует о заболевании, позволяет оценивать степень и характер нарушения целостности организма.

Однако с другой стороны человечество слишком хорошо знает насколько зла и безжалостна боль: она изматывает силы человека, лишает его воли, превращая в «тряпку», доводит человека до отчаяния, толкая иногда его на путь самоубийства.

Поэтому биологическое значение боли для организма следует оценивать диалектически: боль играет положительную роль до тех пор, пока она предохраняет организм от грозящей опасности. Она нужна и полезна до тех пор, пока предупреждает об угрозе или возникшем повреждении. Как только болевая информация учтена организмом, как только боль превращается в страдание - она становится вредной, биологически нецелесообразной. Такая боль должна быть устранена. Боль подобна огню, который греет, а не сжигает, яду, который лечит, а не убивает.

Избавление пациента от боли, от страданий с ней связанных, всегда являлось первейшей задачей врача. Каждый пятый взрослый член общества ежегодно временно

утрачивает трудоспособность по поводу болей, сопровождающих возникновение тех или иных заболеваний.

«Боль - сторожевой пес здоровья» говорили в Древней Греции, а избавление пациента от боли, от страданий с ней связанных, всегда являлось первейшей задачей врача.

В научной литературе существуют следующие позиции, с которых рассматривается боль:

- 1) боль - чувство, сигнализирующее об опасности;
- 2) боль - аффективное эмоциональное состояние;
- 3) боль-мотивация, формирующая защитное поведение;
- 4) боль - объективная реакция, направленная на защиту от повреждения.

Боль следует расценивать, как типовой эволюционно выработанный процесс, который возникает при действии на организм ноцицептивных факторов или ослаблении противоболевой системы. Она включает в себе следующие компоненты:

- перцептуальный (осознание и восприятие боли),
- вегетативный,
- эмоциональный,
- двигательный,
- поведенческий
- антиноцицептивный компоненты.

Боль направлена на защиту организма и устранение боли.

Таким образом, боль представляет собой феномен, образованный обширным переплетением анатомического, физиологического, психологического и социального компо-

нентов, каждый из которых, в свою очередь, состоит из ряда более простых элементов (Г.И. Кассиль, 1975; Р. Мелзак, 1981; R. Sternbach, 1978). По официальной номенклатуре Международной ассоциации по изучению боли, определение «боль» отражает неприятное сенсорное и эмоциональное ощущение, связанное с угрожающим или происшедшим повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения (цит. по G. Mendelson, 1981).

### *Классификация боли*

Боль классифицируется по характеру, течению, интенсивности, продолжительности и локализации.

Боль бывает *физиологическая* и *патологическая*. Физиологическая боль расценивается как адекватная реакция нервной системы на опасные ситуации и выступает как фактор предупреждения о потенциально опасных воздействиях. Она формируется при целостной нервной системе в ответ на повреждающие и тканеразрушающие стимулы; сюда не относят боль при воспалении, переломе костей или хронические боли. Патологическая боль является неадекватной действующему раздражению и возникает чаще при повреждении нервной системы, при этом болевые пути формируются даже при отсутствии повреждений, например, «депрессия в маске», каузалгия.

В биологическом плане болевая импульсация имеет двоякое значение:

1) включение избыточных механизмов защиты - зачастую энергетически невыгодное усиление деятельности систем жизнеобеспечения. При этом если избыточная ак-

тивация длительна, она утрачивает приспособительное значение и становится причиной необратимых изменений в организме;

2) биологическим назначением болевой импульсации является регуляция развития раневого процесса, который всегда сопровождает травму, и сам по себе может явиться источником патологической импульсации, утяжеляя состояние пострадавшего.

Боль бывает *острая* и *хроническая*.

*Острая* (кратковременная) в клинике должна расцениваться как сигнал о возможном повреждении. При этом она может быть:

- первичной (локализованной, дискриминационной) - она определяется в начале в месте повреждения;
- вторичной (нелокализованной, гиперпатической), - она формируется в ответ на образование химических медиаторов боли - субстанции Р, гистамина, серотонина, кининов, простагландинов, изменения рН среды, которые способствуют появлению жгучей, нелокализованной боли;

В *острой* физиологической боли различают два типа болевых ощущений: *эпикритическая* и *протопатическая* боли (Гед, 1898). *Эпикритическая*, первичная, поверхностная боль - ощущение светлой, коротколатентной, хорошо локализуемой, быстро проходящей и легко переносимой, острой боли, например, укол иглой. *Протопатическая*, вторичная, глубокая боль - ощущение темной, длиннолатентной, плохо локализуемой, длительной, тягостной, тупой и трудно переносимой боли. Например, за-

грудинная боль при стенокардии. Протопатическая боль характерна и для хронической боли.

*Хроническая* (патологическая, хронический болевой синдром) боль длится часами, днями, неделями... Она может возникать в зоне повреждения - местная, или в зоне иннервации - проекционная.

*По характеру раздражения*, вызывающего боль выделяют психогенную и физическую.

*Психогенная* боль связана, как правило, с эмоциональными или социальными факторами и возникает без видимой связи с каким-либо патологическим процессом, повреждением или внешним раздражением. *Физическая* боль может быть разделена на три категории:

- 1) обусловленную внешними воздействиями;
- 2) обусловленную внутренними процессами, (оба вида относят к острой физиологической боли);
- 3) обусловленную повреждениями периферической или центральной нервной системы (патологическая, хроническая боль).

*По локализации* выделяют боли: головные, лицевые, сердечные, печеночные, желудочные, кишечные, почечные, плевральные, маточные, суставные, глазные, поясничные, фантомные, таламические.

В соответствии с *классификацией рецепторов* выделяют:

- 1) экстероцептивные (поверхностные) боли;
- 2) проприоцептивную (глубокую) боль;
- 3) интероцептивную (висцеральную) боль.

По *характеру* боли бывают:

- 1) соматические (при патологических процессах в коже, подкожной клетчатке, внутренних органах, мышцах, костях, суставах);
- 2) невралгические (обычно локализованные);
- 3) вегетативные (обычно диффузные).

По *происхождению* выделяют:

I. Синдромы центрального происхождения:

- 1) болевые синдромы при интракраниальных органических процессах;
- 2) болевые синдромы при неврозах;
- 3) церебральные и черепно-лицевые алгические ангиодистонии.

II. Синдромы периферического происхождения:

- 1) невралгии черепных нервов и лицевые синдромы;
- 2) корешковые болевые синдромы;
- 3) травматическая и компрессионно-ишемические невропатии;
- 4) каузалгии;
- 5) герпетические невралгии.

По *течению, качеству и субъективным ощущениям* боли характеризуют как: приступообразные, постоянные, молниеносные, продолжительные, локализованные, размытые, иррадиирующие, отраженные, перемежающиеся, кратковременные, тупые, режущие, колющие, стреляющие, пульсирующие, жгучие, дергающие, сверлящие, давящие, сжимающие, рвущие, пароксизмальные, непереносимые.

По *происхождению и локализации* выделяют:

- 1) Местные боли. Локализуются в очаге развития патологического процесса.
- 2) Проекционные боли ощущаются на периферии нерва при раздражении в проксимальном его участке.
- 3) Иррадиирующими называют боли в области иннервации одной ветви при наличии очага раздражения в зоне иннервации другой ветви одного и того же нерва.
- 4) Отраженные боли возникают в участках кожи, иннервируемых из того же сегмента спинного мозга, что и внутренние органы, где расположен очаг поражения.
- 5) Головные боли связаны не только первичным поражением нервной системы. Часто они появляются в связи с заболеванием внутренних органов, сердечно-сосудистой системы, системы крови, инфекционными поражениями, интоксикациями. Головные боли могут являться следствием развития неврозов. Особенно интенсивные боли возникают при менингитах и опухолях головного мозга.
- 6) Лицевые боли (прозопалгии) могут быть обусловлены невралгией черепного нерва или симпаталгией. Симпаталгии локализуются в соответствии с ходом артерий или в зонах вегетативной иннервации лица.
- 7) Фантомные боли проявляются после ампутации конечности. Представляют собой по механизму деафферентационные боли, возникающие вследствие создания очага патологических возбуждений в структурах, осуществлявших иннервацию удаленной конечности. Боль локализуется в отсутствующей части конечности. Пусковым механизмом этих болей может являться накопление ме-



диатора в культе пересеченного нерва или раздражение рубцом конца нерва в культе.

8) Реактивные боли возникают при давлении на нерв, перкуссией над его проекцией, натяжением корешков и нервов.

9) Гемииалгии - жестокие, трудно переносимые боли в половине тела, связанные с раздражением каким-либо патологическим процессом (опухоли, сосудистые заболевания, инсульты) зрительного бугра.

10) Каузалгии («жгучие боли», греч.) возникают вследствие частичного повреждения нерва с неполным нарушением проводимости и явлениями раздражения вегетативных волокон. Вторично в результате перераздражения в процесс вовлекаются узлы пограничного симпатического ствола и структуры зрительного бугра.

#### *Теории возникновения боли*

Учение о боли имеет свою достаточно длительную историю. Первые теории возникновения болевого импульса были сформулированы еще в прошлом веке:

- *неспецифическая* теория или теория *интенсивности*, сформулированная А. Гольдшейдером (1894 г.), предполагала, что ощущение боли возникает в тех же образованиях, которые обеспечивают возникновение и проведение обычных сенсорных ощущений (температуры, давления и др.), но только при более интенсивных, предельных воздействиях. В последние годы появились достаточно веские доказательства существования «неспецифических ноцицепторов» в сердце, кишечнике, легких и дру-

гих внутренних органах и важной роли их в возникновении висцеральной боли.

- *специфическая* теория Фрея (1895 г.), согласно которой возникновение болевых импульсов опосредуется специфическими ноцицепторами. При этом среди них можно выделить рецепторы, реагирующие на механическое воздействие, или только на температурное, но некоторые из них лишены такой избирательности и могут возбуждаться при любом из этих воздействий. Последние получили название - *полимодальных ноцицепторов*.

До настоящего времени нельзя считать отвергнутой ни одну из этих теорий. Они благополучно сосуществуют до сих пор, хотя медицинская наука Запада более склонна к специфической теории боли.

Последняя половина XX века была богата на теоретические разработки по механизмам боли:

- Р. Мелзак, П. Уолл (1965) - «воротная» теория о механизмах боли;

- Г.Н. Крыжановский (1973, 1974) - концепция о механизмах формирования хронической боли;

- впервые были сформулированы основные положения антиноцицептивной системы, и доказана ее роль в формировании болевых ощущений;

- интенсивные разработки проводились по изучению роли опиоидных, адренергических, холинергических и других антиноцицептивных механизмов.

Весьма неоднозначно отношение ученых к популярной ныне теории Мелзака и Уола - теории *воротного кон-*

*контроля.* Эта концепция предполагает, что желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга управляет поступлением болевых импульсов в вышерасположенные отделы. Прохождение болевого импульса происходит при «открытых воротах», что обеспечивается медиатором боли - субстанцией P, «закрытие ворот» снижает интенсивность болевой импульсации и обусловлено дополнительной наработкой энкефалинов, которые тормозят реализацию эффекта субстанции P.

Впервые в 1969 году американский физиолог Reynolds при раздражении отдельных точек центрального серого вещества (ЦСВ) зарегистрировал феномен *аналгезии* - отсутствие реакции на болевые раздражения лап, хвоста, брюшины, хотя другие сенсорные реакции в этих органах были в норме, а животные были в бодрствующем состоянии. Это свидетельствовало не об анестезии, а об аналгезии. Данные опыты были в дальнейшем повторены не только на животных, но и на людях.

Одним из важнейших компонентов эндогенной обезболивающей системы является опиоидный механизм. Аналитический эффект препаратов опия известен с древности. Но только в 1973 году в лабораториях Терениуса, Шнайдера и Перта были открыты опиатные рецепторы - специфические места связывания морфина и его аналогов. Эти рецепторы локализованы главным образом в ЦНС, особенно их много на станциях переключения: задних рогах спинного мозга, продолговатом и среднем мозге, гипоталамусе, лимбической системе, таламусе, коре больших полушарий,

В 1975 году было установлено, что в организме человека вырабатываются собственные эндогенные вещества, являющиеся по структуре олигопептидами. Эти вещества были названы энкефалинами и эндорфинами (выделенные из мозга, подобные морфину). Их образование в организме происходит постоянно, что поддерживает определенный уровень концентрации. Связываясь с опиатными рецепторами, они вызывают пре- и постсинаптическое торможение афферентной ноцицептивной импульсации. Увеличение любым способом их содержания: экзогенное введение, электрораздражение антиноцицептивных структур центрального серого вещества, гипоталамуса, таламуса и т.д. вызывает либо гипоалгезию, либо аналгезию. Вероятно, они, связываясь с рецепторами тормозят выделение эндогенных веществ (субстанции P, брадикинина, простагландинов и т.д.).

По концепции Г.Н. Крыжановского хроническая боль возникает в результате подавления тормозных механизмов, в особенности на уровне спинного мозга и таламуса. В определенных отделах ЦНС возникают застойные патологические очаги возбуждения, которые и вызывают эпилептизацию и возбуждение нейронов.

В решение фундаментальных вопросов, связанных с различными аспектами физиологии боли, большой вклад внесли отечественные физиологи. Боль и условно-рефлекторная деятельность (И.П. Павлов, 1912; К.М.Быков, 1942), роль вегетативной нервной системы в механизмах боли (Л.А. Орбели, 1935), нервно-рефлекторные механиз-

мы в патогенезе болевого шока (А.А. Богомолец, 1943; Н.Н. Бурденко, 1950), боль и функциональная организация афферентных и нисходящих систем мозга (П.Г. Костюк, 1975), влияние болевых факторов на функции сенсорных систем (А.В. Лебединский, 1953; Г.В. Гершуни, 1963, А.А. Волохов, 1968), боль и функции висцеральных систем (Л.А. Орбели, 1935; С.М. Дионесов, 1963; В.Н. Черниговский, 1973), изменение функций эндокринной системы в условиях острой и хронической боли (Л.А. Орбели, 1935; А.Г. Гинецинский, 1961), боль и внутренняя среда организма (Г.Н. Кассиль, 1976) - таковы основные направления в проблеме боли, при изучении которых российские ученые решили ряд важных задач, что получило широкое признание в мировой науке.

Представляют значительный интерес сформулированные на основе экспериментальных исследований современные представления о существовании в центральной нервной системе особых систем нейронов-дискриминаторов плотности афферентного потока (В.М. Хаютин, 1974), значения коры большого мозга и структур ствола мозга в контроле входа болевых сигналов (Р.А. Дуринян, 1980; С.М. Бутхузи, 1975; Л.В. Калюжный, 1984), качественных и количественных характеристиках нормальной и патологической боли (И.И. Русецкий, 1946), морфологическом строении ноцицепторов (Н.Н. Дзидзишвили, 1973), роли суммации в возникновении болевого ощущения (В.М. Хаютин, 1974), структуре и физиологических свойствах олигопептидов - эндогенных анальгетиков (И.П. Ашмарин, 1978).

### ***Структурная организация болевой и противоболевой систем***

Боль является рефлекторным процессом, включающим все звенья рефлекторной дуги: рецепторный аппарат, болевые проводники, структурные образования спинного и головного мозга, а также медиаторы, обеспечивающие проведение нервных импульсов на всех этапах.

#### ***Рецепторный аппарат боли***

Существует несколько подходов к классификации болевых рецепторов. По механизму и характеру активации выделяют:

1. Мономодальные механические ноцицепторы - активизируются сильными механическими стимулами, которые в 5-1000 раз превышают по интенсивности механическое восприятие. Они связаны в коже с А-дельта волокнами, а в подкожной клетчатке с С-волоконками.

2. Бимодальные механические и термические ноцицепторы. Они реагируют как на механическое воздействие (укол, сжатие и т.п.), так и на температурные влияния (повышение температуры кожи выше +40°C и снижение ниже +10°C). Механически и температурно раздражаемые рецепторы связаны с А-дельта волокнами, а механически и холодо раздражаемые - с С-волоконками.

3. Полиmodalные рецепторы, связанные преимущественно с С-волоконками раздражаются механическими, температурными и химическими раздражителями.

По механизму возбуждения ноцицепторы делятся на механоноцицепторы и хемоноцицепторы. В механоноци-

цепторах возбуждение (деполяризация) возникает при механической деформации их мембраны при сдавлении или растяжении ткани. К ним относятся:

1. Ноцицепторы кожи с афферентными волокнами типа А, возбуждающиеся механическими стимулами. Имеют узкое рецептивное поле и быстро адаптируются;

2. Ноцицепторы кожи с афферентами типа С, возбуждающиеся механическими стимулами. Имеют узкое рецептивное поле и быстро адаптируются;

3. Ноцицепторы, расположенные на поверхности мышц и местах перехода мышц в сухожилия, с афферентами типа А. Возбуждаются при тупом давлении, уколе иглой. Быстро адаптируются;

4. Ноцицепторы суставов с афферентами типа А, возбуждаются при чрезмерной деформации сустава или его перекручивании;

5. Тепловые рецепторы кожи с афферентами типа А, возбуждаются как при механическом, так и при тепловом (36 - 43°C) воздействии, не реагируют на охлаждение.

В хеморецепторах возбуждение (деполяризация) возникает при воздействии химических веществ - аллогенов. Выделяют три типа аллогенов:

1) тканевые - серотонин, гистамин, ацетилхолин, некоторые простагландины, ионы калия, протоны водорода;

2) плазменные - брадикинин, каллидин, контактный фактор Хагемана (XII);

3) образующиеся из нервных окончаний - субстанция Р.

### ***Проводниковые и центральные болевые образования***

Первая релейная станция рефлекторной болевой дуги: задние рога спинного мозга. Здесь при прохождении термального ноцицептивного импульса преимущественно выделяется соматостатин, а при механическом - тахикинины, в частности субстанция Р.

От задних рогов прохождение болевого сигнала разветвляется по различным нервным путям, вызывая соответствующие эффекты:

- от спинного мозга импульс может пойти на мотонейроны, что вызовет формирование первого компонента системной болевой реакции организма - двигательной защитной реакции, даже раньше появления чувства боли;

- специфический сенсорный путь - по лемнисковым путям и медиальной петле импульс достигает задней группы ядер таламуса (спино-таламические пути). Здесь происходит второе переключение и импульсы проходят на нейроны соматосенсорной коры в поле S1, реакция которых и проявляется во второй системной реакции - *болевым ощущении*. Здесь формируется ощущение эпикритической боли, возникшей, как правило, неожиданно, поведенческая реакция проявляется во вздрагивании и настораживании;

- неспецифические экстралемнисковые пути, не имеющие четко определенных морфологических границ. Они описываются как спино-ретикулярные пути с несколькими станциями переключений:

• гигантоклеточное ядро (п. magnocellularis), где переключается часть ноцицептивной активности;

- нейроны ретикулярной формации ствола мозга, возбуждение которых вызывает генерализованные реакции и в ниже, и в выше расположенных структурах. Тут формируется *третий компонент* нервной реакции - пробуждение-бодрствование (arousal). Эта arousal-реакция снимается наркозом;

- эта импульсация может активировать нейроны гипоталамуса - высшего вегетативного центра. Этим предопределяется формирование *4-го компонента* системной болевой реакции: повышение артериального давления, увеличение частоты дыхания и числа сердечных сокращений, увеличение выделения гормонов, а том числе кортикотропина, выброс гормонов тревоги - адренелина, норадреналина, перестраивается обмен веществ;

Сочетанная активация ретикулярной формации и гипоталамуса, являющихся ответственными за эмоции, формирует в конечном итоге *5-й компонент* системной болевой реакции - отрицательную эмоцию. Следует отметить, что вегетативный и эмоциональный компоненты реакции могут быть заблокированы введением транквилизаторов, но боль при этом сохраняется.

Переключение болевой импульсации в таламических ядрах обеспечивает поступление импульса в соматосенсорную и фронтальную область коры, что формирует перцептуальный компонент протопатической боли.

Активация фронтальной, и, по-видимому, теменной области коры больших полушарий связано с формированием *6-го компонента* системной болевой реакции - мотивации избавления от боли, так как удаление лобной ко-

ры у людей (лейкотомия) приводит к безразличному отношению людей к болевому ощущению, хотя боль может и усиливаться. Поражение теменных долей приводит к «болевой асимболии», характеризующейся отсутствием психических реакций на боль при отсутствии аналгезии.

### ***Эндогенные механизмы регуляции болевой чувствительности (компоненты антиноцицептивной системы)***

Как и другие механизмы поддержания гомеостаза, система боли представлена двумя противоположно функционирующими образованиями: аллогенными и антиноцицептивными. Учение об антиноцицептивной системе (АНЦ) было сформулировано недавно. Ее главная роль сводится к регуляции уровня болевого ощущения, при этом интенсивность боли может предопределяться не только масштабами повреждения, но и недостаточностью функционирования отделов АНЦ системы. Предполагается, что отсутствие боли на неопасное для организма повреждение как раз и зависит от того, что АНЦ система функционирует постоянно. В процессе эволюции шло постепенное надстраивание различных уровней АНЦ системы вплоть до корковых образований.

АНЦ система имеет свои морфологические, физиологические и биохимические структуры и механизмы. На различных уровнях ЦНС она представлена сегментарными и центральными уровнями контроля, а также гуморальными механизмами: опиоидной, моноаминергической (серотонин, дофамин, норадреналин), ацетилхолин- и ГАМК-ергическими системами.



### *1. Опиатные механизмы обезболивания*

С 1973 года идет активное изучение роли опиатных рецепторов в формировании болевых ощущений. Данные рецепторы сконцентрированы в структурах, ответственных за антиноцицептивные проявления, где происходят передача и переключение болевых импульсов: желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга, центральное серое околоспинальное вещество, гипоталамус, лимбические структуры и кора мозга. В различных структурах головного мозга количество опиатных рецепторов может отличаться в 40 раз: минимальные концентрации отмечаются в SI и SII соматосенсорных зонах коры, височной и затылочной, максимальные во фронтальной и лимбической структурах.

В крови, спинномозговой жидкости и структурах ЦНС образуются олигопептиды, которые способны вступать во взаимодействие с опиатными рецепторами. Они получили название эндогенных опиатов. Общим предшественником для их синтеза является бета-липотропин - гормон гипофиза.

Клетки различных отделов ЦНС по-разному реагируют на опиаты. В головном мозге больше энкефалинов, его клетки к ним весьма чувствительны, в то время как гипофиз в 40 раз чувствительнее к эндорфинам.

Обнаружены суточные колебания опиоидных пептидов в головном мозге, чем, вероятно, и объясняются суточные ритмы болевой чувствительности.

Опиатные рецепторы обратимо соединяются с наркотическими анальгетиками, которые могут быть вытеснены

их антагонистами с восстановлением болевой чувствительности. Антагонистом опиатов является налуксон. Его введение восстанавливает болевую чувствительность при аналгезии, более того усиливает ее. Он блокирует Мю-опиатные рецепторы, к сигма-рецепторам блокирующее действие в 10 раз ниже, а к каппа-рецепторам - в 30 раз.

Механизмы действия опиатов и налуксона объясняются следующим образом: опиаты соединяясь с рецепторами препятствуют реализации действия субстанции Р, а налуксон, поскольку его молекула меньше, заняв место на рецепторе не позволяет соединиться с ним опиату, но не препятствует проявлению влияния нейротрансмиттера на постсинаптическую мембрану.

### *2. Адренергические механизмы обезболивания*

Норадреналин тормозит проведение ноцицептивных импульсов на сегментарном уровне спинного мозга и в стволовых образованиях. Этот эффект обусловлен его взаимодействием с альфа-адренорецепторами, так как введение альфа-адреноблокаторов, например, фентоламина, нейтрализует противоболевой эффект.

Этот механизм срабатывает в ответ на сильные болевые стимулы, которые активируют отрицательные эмоциогенные зоны гипоталамуса, что способствует блокаде болевой импульсации, с последующим вовлечением в процесс опиатных механизмов.

### *3. Серотонинергические механизмы*

Роль серотонина в активации противоболевых механизмов пока не выяснена. На этот счет есть противопо-



ложные точки зрения. Все же преобладает точка зрения, что серотонин оказывает аналитический эффект: норадреналин, дофамин, серотонин и вещества, стимулирующие его синтез, усиливают опиатную анестезию. Возможно, он ингибирует клетки, например в медиальном гипоталамусе, реагирующие на боль.

#### *4. Холинергические механизмы*

Введение морфина совместно с холинергическими веществами резко усиливает аналитический эффект. Блокада Н- или М-холинорецепторов в послеоперационном периоде ослабляет ориентировочную реакцию на боль. Введение холиномиметика прозерина, а также М-холинергических веществ в зону центрального околоводопроводного вещества усиливает анальгезирующий эффект, вероятно ацетилхолин вовлекается в реакцию обезболивания на уровне среднего мозга. Активация холинергической системы усиливает, а блокада ослабляет морфиновую анестезию. Предполагается, что связывание ацетилхолина с центральными мускариновыми рецепторами стимулирует высвобождение опиоидных пептидов.

#### *5. ГАМК-ергические механизмы*

Гамма-аминомасляная кислота подавляет поведенческо-эмоциональную реакцию на боль. Боль активизирует ГАМК-ергическую передачу, обеспечивая адаптацию к болевому синдрому. ГАМК-стимуляторы вызывают анестезию. Агонисты ГАМК-рецепторов (баклофен, депакин) уменьшают хроническую боль и могут быть рекомендованы в сочетании с наркотиками.

#### *Общие принципы и механизмы обезболивания*

Обезболивание должно базироваться как на этиотропных лечебных мероприятиях, так и использовании патогенетических особенностей механизмов боли.

В современной медицинской практике используются следующие способы воздействия для снятия и облегчения боли:

- психологические;
- физические;
- хирургические;
- фармакологические;
- нейрохирургические.

1. *Психологические методы* воздействия реализуются путем снятия у пациента чувства страха, напряжения, беспокойности, возможно гипнотическое внушение или методы аутотренинга. Предполагается, что весь этот комплекс влияний усиливает выброс энкефалинов в спинномозговую жидкость и способствует образованию эндорфинов, что в конечном итоге снижает или полностью блокирует проведение нервных импульсов. Например, головные боли, вызванные повышенным напряжением мышц шеи и других отделов тела могут быть сняты при помощи специального комплекса упражнений, в ходе обучения которому пациенты учатся управлять степенью тонуса своих мышц.

2. *Хирургические методы.* Они неоднозначны по своему механизму. Это может быть устранение причины вызывающей боль: вскрытие гнояника, вправление вывиха, иммобилизация перелома, удаление камней желчного пу

зыря или мочевыводящих путей, декомпрессия спинномозговых корешков при радикулитах.

Возможны воздействия на нервные структуры: удаление невринома, иссечение рубцов, десимпатизация и ганглиоэктомия. Все это снижает поступление ноцицептивной информации в мозг и уменьшает интенсивность боли. Основное правило, которое должно соблюдаться во всех случаях обезболивания - это точная постановка диагноза, а потом избирательно назначается комплекс анестезирующих мероприятий. Например, обезболивание при прободной язве может притупить бдительность, как пациента, так и врача и привести к перитониту или смерти больного.

*3. Физические методы обезболивания.* Акупунктура, электропунктура, чрезкожная стимуляция, ряд физиотерапевтических методов воздействия (ультразвук, электрофорез, диадинамические токи) являются, по сути, физиологическими воздействиями, которые за счет низкочастотных воздействий влияют на антиноцицептивные механизмы, повышая порог болевой чувствительности: при этом стимулируется выработка энкефалинов, серотонина и других медиаторов.

Предполагается, что акупунктура стимулирует нейроны гипоталамуса, повышает выработку опиоидов, что приводит к выделению их в кровь и спинномозговую жидкость, при этом блокируется проведение болевых импульсов, начиная со спинного мозга и кончая корой. Помимо опиоидного механизма предполагается запуск адренергических механизмов обезболивания, а также стимуляция нисходящих тормозных влияний. По мере увеличе-

ния длительности акупунктурного воздействия доминирующее значение приобретают серотонинергические механизмы.

Снятие боли возможно методом центральной анальгезии - электронаркоза. Предполагается, что импульсные токи, используемые при электронаркозе блокируют проведение нервных импульсов в лобных долях, уменьшают активность эмоциональных зон гипоталамуса и лимбической системы.

Одним из способов обезболивания при хронических болях является электростимуляция через вживленные электроды серого околоспинального вещества, ядра шва и других нервных структур с запуском серотонинергических механизмов.

*4. Фармакологические методы обезболивания.* Фармакологические препараты могут влиять на боль на различных уровнях структурной организации рефлекторной дуги: рецепторном, проводниковом, на уровне задних рогов спинного мозга, ствола мозга, коры больших полушарий.

Всю совокупность анестезирующих (обезболивающих) препаратов можно разделить на три группы: средства общего, местного и комбинированного действия.

Для *общего обезболивания* используются различные группы препаратов. Это могут быть средства для наркоза (ингаляционного - эфир, фторотан, закись азота, циклопропан и неингаляционного - тиопентал натрия, натрия оксибутират, кетамин), под влиянием которых происходит выключение сознания и всех видов чувствительности

с сохранением регуляторной деятельности жизненно важных центров. Предполагается, что при этом нарушается проведение восходящей импульсации в высшие отделы коры от ретикулярной формации и других образований.

Развитие наркотического сна под влиянием кетамина, тиопентала, оксибутирата натрия или сочетаний типа диазепам-кетамин, дроперидол-фентанил обусловлено влиянием на адрен-, дофамин-, опиоид-ергическими и в меньшей степени серотонин- ацетилхолин-, и ГАМК-ергическими системами.

Ряд наркотических и не наркотических анальгетиков могут снижать болевую чувствительность, не выключая сознание и не угнетая другие виды чувствительности.

Наркотические анальгетики группы морфина и его аналоги (фентанил, промедол, налорфин и др.) особенно широко используются при хронических болях, но следует отметить, что существенным недостатком их является развитие лекарственной зависимости, что ограничивает их использование.

Одним из механизмов из обезболивающего эффекта является связь с опиатными рецепторами, например, морфин связывается с Мю- и каппа-опиатными рецепторами. Предполагается, что морфин и его аналоги уменьшают интенсивность прохождения болевых импульсов в супраспинальные отделы, усиливают нисходящее антиноцицептивное влияние на структуры спинного мозга.

Ненаркотические анальгетики - это производные пиразолона (антипирин, амидопирин, аналгин, бутадиион); салициловой кислоты (салицилат натрия, ацетилсалициловая кислота, салициламид и др.); индола (индометацин);

анилина (фенацетин, парацетамол). Эти препараты обладают различными влияниями на организм, с преобладанием одного из них: анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Обезболивающий эффект может являться следствием всех этих влияний.

Противовоспалительное действие нестероидных препаратов (аспирина, бутадииона, индометацина, вольтарена и др.) предопределяет и их анальгетический эффект, но помимо этого возможно и прямое влияние на болевые механизмы, например, ацетилсалицилаты блокируют циклооксигеназу и тем самым снижают синтез простагландинов, чем тормозят активацию компонентов кининовой системы.

Анальгин и амидопирин, вероятно, действуют на уровне подкорковых образований, снижая переключение болевых импульсов на уровне 3-го нейрона. Это подтверждается еще тем, что их эффект усиливается в комбинации с барбитуратами, кодеином и др.

Ненаркотические анальгетики эффективны только при невралгических, мышечных, суставных, зубных и головных болях и неэффективны при травмах, ожогах, заболеваниях внутренних органов.

*Средства местной анестезии*, не нарушая сознание и мышление, устраняют боль за счет местного влияния на нервные окончания или проводники. Выделяют следующие виды анестезии: поверхностную или терминальную, инфильтрационную, проводниковую и спинномозговую. К местным анестетикам относятся: анестезин, новокаин, бентаин, лидокаин, тримекаин, совкаин и др.

Механизм действия местных анестетиков разнообразен: они подавляют формирование потенциала действия, угнетают ионную проницаемость, тормозят аксональный транспорт белков.. Некоторые из них, например дикаин и кокаин являются антагонистами алгогенов типа гистамина и серотонина.

Инактивация местных анестетиков может происходить в ходе ферментативных реакций гидролиза, обезвреживания в печени или выведения из организма в неизменном виде.

В дополнение к основным обезболивающим препаратам используются другие группы лекарственных веществ, не оказывающих непосредственного анестезирующего действия, но влияющих на тот или иной компонент механизмов боли:

- можно управлять психоэмоциональным компонентом боли используя психотропные препараты бензодиазепинового ряда, антидепрессанты в дозах, не вызывающих миорелаксацию. Это снижает психоэмоциональное напряжение, облегчает ожидание боли, изменяет психическое отношение к ней. Антидепрессанты повышают уровень серотонина.

- антигистаминные препараты, уменьшая его образование или разрушая, снижают его алгогенный эффект;

- аналгетическое действие клофелина связано с его мощным гипотензивным влиянием;

- противосудорожные препараты (тегритон, финлепсин, диазепам) подавляют гиперреактивность болевой системы.

*5. Нейрохирургическое обезболивание* сводится к прекращению передачи болевой информации вверх или стимуляции нисходящих аналгетических влияний через вживленные в область центрального серого околоспинального проводящего вещества или в ядра шва электроды.

При фантомных болях хирурги прибегают к разрушению таламических ядер. Среди методов воздействия выделяют спино-таламическую хордотомию, перидуральную анестезию, химический невролиз (некроз нервных волокон спиртом, фенолом), фронтальную лейкотомию, алкоголизацию гипофиза. Показанием к этим операциям являются хронические нестерпимые боли.

## Лекция №16

### Патофизиология тканевого роста.

#### Классификация опухолей. Теории опухолевого роста.

#### Этиология и патогенез различных видов опухолей.

Злокачественные новообразования относятся к численно возрастающим видам патологии. Наиболее распространены поражения эпителиальных тканей - кожи, полости рта и гортани, пищеварительного тракта, половых и эндокринных желез, системы дыхания и мочевой системы (собственно рак); затем следуют опухоли соединительной ткани, нервной системы, меланомы и эмбриональные злокачественные заболевания.

В настоящее время выявлено около 150 видов раковых заболеваний. Наиболее распространен рак желудка. Если говорить о роли половой принадлежности, то у мужчин на первом месте рак легкого, у женщин - рак молочной железы.

Сейчас в онкологии не отмечаются значительные открытия, которые бы определили новые подходы в диагностике и лечении. Хирургия в онкологии, по-видимому, уже достигла «потолка эффективности». В связи с этим основной упор нужно делать на профилактику и, прежде всего, на оздоровление окружающей среды, поскольку уже убедительно доказано, что воздействие радиоактивности, загрязнение окружающей среды промышленными отходами, выхлопными газами транспортных средств в немалой степени повинно в повышении заболеваемости.

Координация размножения клеток организма осуществляется нервной, гуморальной и тканевой системами регуляции. Их влияние реализуется через генную регуляцию деления клеток - синтез нуклеиновых кислот, белков и т.д.

Наиболее частыми вариантами нарушения тканевого роста является изменение либо центральных механизмов регуляции, либо внутриклеточного комплекса.

#### *Классификация нарушений тканевого роста (по А.Д. Адо)*

*Гипербиотические процессы:* гипертрофия, гиперплазия, регенерация и опухоль.

*Гипобиотические процессы:* атрофия, дистрофия, дегенерация.

Если изменение массы органа связано с размножением его клеток, причем за счет изменения массы каждой клетки, но без изменения их количества, то увеличение массы органа по этому типу называют *гипертрофией*, а уменьшение - *атрофией*.

*Гиперплазия* больше свойственна т.н. «митотическим» тканям, которые в физиологических условиях испытывают постоянную убыль - костный мозг, эпителий, а также тканям, сохранившим способность к размножению - например, соединительной.

*Истинная* гипертрофия и гиперплазия выражается пропорциональным увеличением паренхимы и других структур органа. При этом функциональная активность возрастает. *Ложная* гипертрофия (гиперплазия) связана

с преимущественным разрастанием стромальных элементов, при этом количество паренхиматозных клеток может уменьшаться со снижением функций. Гипертрофию подразделяют также на: *физиологическую* (рабочую и заместительную или викарную) и *патологическую*.

*Регенерационная* гипертрофия (гиперплазия) развивается при увеличении клеток оставшейся части органа после его повреждения.

*Корреляционная* гипертрофия (гиперплазия) отмечается в системе органов, связанных регуляторными взаимосвязями (например, гиперплазия и гипертрофия коры надпочечников при избыточной продукции АКТГ).

Все перечисленные виды гипертрофии и гиперплазии имеют приспособительное, компенсаторное значение, правда, с возможным исходом в ряде случаев в декомпенсацию (гипертрофия миокарда).

Иногда отмечается гипербиотический рост тканей без видимой функциональной необходимости (гигантизм, акромегалия в связи с гиперпродукцией СТГ), который не имеет компенсаторного значения и некоторые виды врожденных гипертрофии, связанных с нарушениями эмбрионального развития (ихтиоз).

*Вакатная* гипертрофия (гиперплазия) развивается при уменьшении механического давления на ткани (ткани сустава при выпускании избытка синовиальной жидкости).

*Регенерация* (возрождение) - восстановление утраченных тканей и органов - может быть физиологической

и патологической. Если физиологическая - процесс постоянного восстановления эпителия и других клеток организма, то патологическая регенерация связана с восстановлением тканей после их повреждения. Лучше регенерируют соединительная и эпителиальная ткани, слабее мышечная. В нервной ткани высокая регенерационная способность отмечается у нейроглии.

В регенерирующей ткани образуются вещества, стимулирующие размножение клеток - продукты повреждения, протеазы, полипептиды. Выявлено и стимулирующее действие продуктов распада лейкоцитов (трефоны). Показано также важное значение в регенерации нервной трофики, физиологического соотношения гормонов, наряду с влиянием температурного фактора, адекватного обеспечения аминокислотами, витаминами.

*Атрофия* - процесс уменьшения объема клеток - по механизму развития подразделяется на атрофию *от бездействия*, атрофию вследствие *денервации* (нейрогенная) и атрофию вследствие длительного *сдавления* органа или тканей.

Важнейшими дефинициями патологии тканевого роста являются понятия «опухоль» и «опухолевый рост».

*Опухоль* - это патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением клеточных элементов без явлений их созревания. Опухоль - типический патологический процесс, представляющий собой нерегулируемое, беспредельное разрастание ткани, не связанное с общей структурой пораженного органа и его функциями.



Опухоль - типический патологический процесс, представляющий собой нерегулируемое, беспредельное разрастание ткани, не связанное с общей структурой пораженного органа и его функциями (В.А. Горбань).

Опухоль - патологический процесс, характеризующийся безудержным разрастанием клеточных элементов без явлений их созревания (В.А. Фролов).

*Опухолевый рост* - местный, автономный, нерегулируемый тканевой рост. В отличие от физиологического, данный процесс ничем не ограничен, не регулируется соответствующими механизмами пораженного организма, имеет процессуальный характер, т.е. развивается во времени. Злокачественно перерожденные клетки удерживают свои свойства и передают их последующим поколениям.

Опухолевый (злокачественный) рост - местный, автономный, нерегулируемый тканевый рост, т.е. в отличие от физиологического, он ничем не ограничен и теоретически мог бы продолжаться до бесконечности; он автономен, поскольку не регулируется соответствующими механизмами пораженного организма. Этот рост имеет также процессуальный характер. Злокачественно перерожденные клетки удерживают свои особые свойства на всем протяжении своего существования и передают их последующим поколениям.

Совокупность признаков, отличающих опухолевую ткань от нормальной и составляющих биологические особенности опухолевого роста, носит название атипизма.

*Атипизм* опухолевых клеток характеризуется, как возврат к прошлому то есть переходом на более древ-

ние, более простые пути метаболизма; существует множество признаков, отличающих нормальные клетки от опухолевых:

1. *Морфологический атипизм*. Главным является изменение клеточной мембраны:

У опухолевых клеток уменьшается площадь поверхности соприкосновения, уменьшается количество нексусов - контактов, обеспечивающих адгезивность клеточных мембран, меняется состав мембранных гликопротеидов - укорачиваются углеводные цепи. В клетке начинают синтезироваться, несвойственные зрелым клеткам эмбриональные белки, повышается количество фосфотирозинов. Все это приводит и к нарушению свойств контактного торможения, повышается лабильность, текучесть мембраны. В норме клетки, вступая в контакт друг с другом, прекращают деление (имеет место саморегуляция процесса деления). В опухолевых клетках отсутствие контактного торможения приводит к безудержной пролиферации.

2. *Биохимический атипизм*. Атипизм энергетического обмена проявляется в преобладании гликолиза - более древнего пути метаболизма. В опухолевых клетках наблюдается отрицательный эффект Пастера, то есть интенсивный анаэробный гликолиз при смене анаэробных условиях на аэробные не снижается, а сохраняется (усиление гликолиза в опухолевых клетках обуславливает их высокую выживаемость в условиях гипоксии). Опухоль активно поглощает питательные вещества. Наблюдается феномен субстратных ловушек, который заключается

Б повышении сродства фермента к субстрату (глюкозе), в опухолевых клетках в 1000 раз повышается активность гексокиназ. Клетки опухоли являются также ловушкой для белка, что также приводит к кахексии.

Преобладание гликолиза приводит к повышению концентрации молочной кислоты в клетках опухоли, характерен ацидоз, приводящий к нарушению жизнедеятельности самой клетки (зона некроза расположена обычно в центре опухоли).

*3. Атипизм регуляции роста и дифференцировки опухолевых клеток.* Процессы роста, дифференцировки, деления в норме находятся под контролем центральной эндокринной регуляции, которая осуществляется соматотропным гормоном, гормонами щитовидной железы, инсулином. Кроме этих общих факторов, в каждой ткани существуют свои факторы роста и дифференцировки (фактор роста эпидермиса, тромбоцитарный фактор, интерлейкин). Индукция роста и дифференцировки начинается с взаимодействия фактора роста с рецептором фактора роста на клеточной мембране (в опухолевой клетке этот этап может быть нарушен). На следующем этапе образуются вторичные посредники - циклический аденозин и гуанозинмонофосфат, причем для нормального роста и дифференцировки характерно преобладание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Образование циклического гуанозинмонофосфата сочетается с усилением пролиферации. В опухолевых клетках это типичный признак. На следующем этапе образуются активные протеинкиназы, функция которых - фосфорилирование клеточных

белков. В норме протеинкиназы фосфорилируют белки по серину, треонину, гистидину. В опухолевой ткани протеинкиназы тирозинзависимые, то есть фосфорилирование белков идет по тирозину. Стимуляция пролиферации связана с образованием белков, фосфорилированных по тирозину.

Регуляция роста и дифференцировки опухолевой клетки связана также с кальций-зависимой протеинкиназой. В норме кальций-зависимая протеинкиназа выполняет функцию модулятора, она уравнивает процессы роста и дифференцировки. Для опухолевой клетки всегда характерна гиперреактивность кальций-зависимой протеинкиназы, при этом она выполняет роль индуктора пролиферации, т.е. стимулирует образование фосфотирозина и усиливает неконтролируемое размножение клеток.

*Канцерогенез* (онкогенез) - состояние, связанное с нарушением регуляторных факторов и, как следствие, с безудержным опухолевым ростом. В число наиболее важных факторов онкогенеза включают:

- 1) химические канцерогены (приблизительно 90 % рака);
- 2) физические;
- 3) онкогенные вирусы.

*К химическим канцерогенам* относятся бензпирен и диметилбензантрацен, нитрозамины; многие инсектициды и гербициды, полициклические ароматические углеводороды; лекарственные препараты: цитостатики, йодконтрастные соединения, искусственные гормональные препараты и многие другие.

Некоторые химические соединения - проканцерогены в организме превращаются в активные формы, например, эпоксиды.

Все канцерогены электроактивны и способны реагировать с нуклеофильными группами молекул ДНК и белков. Образовавшиеся комплексы вызывают злокачественное перерождение клеток. Считается, что под влиянием канцерогенов происходит модификация генома клеток с развитием альтерации первичной последовательности оснований. Тем самым, мутация, по-видимому, предшествует канцерогенезу. От момента трансформации нормальной клетки в опухолевую до первых клинических проявлений, проходит латентный период, имеющий широкий интервал и крайне сложно выявляемый. Процесс трансформации длительный и, видимо, трансформация клеток связана не с однократным, а скорее с многократными воздействиями канцерогенов.

В опухоли выделяют клетки делящиеся, временно неделящиеся, переживающие и нежизнеспособные. Наибольшую опасность представляет временно неделящиеся клетки. Именно они - частые источники рецидива опухоли. Если клетки находятся на разных этапах деления, то воздействие на них с помощью противоопухолевых препаратов бывает малоэффективно.

**Коканцерогенез** - подкрепление канцерогенеза соединениями, которые в отсутствие канцерогена стимулируют неопухолевую пролиферацию клеточных элементов (промоторы). Действие промоторов резко сокращает латентный период развития опухоли.

**Физический канцерогенез** связан со следующими факторами:

- a. высокая температура,
- b. механическое трение,
- c. УФО,
- d. космическое излучение,
- e. радиоактивные изотопы с длинным периодом полураспада,
- f. нейтронное излучение.

Под действием излучения от молекул, из которых построены различные компоненты клеток, отделяются электроны, которые, перемещаясь с большей скоростью, превращаются в источники излучения второго и третьего порядка. Облучение в водных растворах тканей приводит к образованию свободных радикалов, вступающих в связь с белками. Молекулярные механизмы опухолевого роста, как предполагается, связаны с первичной соматической мутацией. Возникновение трансформации предусматривает большое количество результативных воздействий, направленных на одни и те же клетки.

**Вирусный канцерогенез.** Способность вирусов индуцировать опухоли определяется их особенностями. Так, возникновение лейкозов связано с РНК-содержащими вирусами, а другие опухоли вызываются ДНК-содержащими. Выявить вирус очень сложно даже с помощью электронного микроскопа, поскольку он размножается только в живых тканях, полученных от представителей того же вида.

Единственная опухоль с установленной вирусной природой - лимфома Беркита. Установлено, что вирус Эпштейна-Барра (семейство вирусов герпеса) поражает недифференцированные В-лимфоциты.

Из ферментов онковирусов важнейшим является РНК-зависимая-ДНК-полимераза (обратная транскриптаза, ревертаза), которая способна синтезировать молекулу ДНК, комплиментарную вирусной РНК. При вирусном канцерогенезе предполагается интеграция ДНК из генома с молекулами ДНК клетки-хозяина. Интегрированная часть вирусной генетической информации, переносимая от одной генерации клетки-хозяина на другие (по вертикали) и называется «эндогенным вирусом». «Экзогенным вирусом» называют частицы, которые распространяются по горизонтали, т.е. из одной клетки к другой той же генерации, или от одного организма к другому. Huebner, Todaro (1969), а за тем и Temin (1974) сформулировали вирусную теорию онкогенеза. Суть этой теории состоит в следующем: онкоген, который кодирует размножение вируса, в нормальных клетках находится в репрессированном состоянии. В появлении онкогенов важную роль играют РНК-содержащие вирусы С-типа (с полимеразой), которые обычно неактивны. При активации они встраиваются в геном клетки-хозяина и синтезируют ДНК, включающую безудержную пролиферацию клеток.

Выделяют 2 типа влияния вирусов:

1. В структуре вируса онкоген, как правило, не выполняет никакой функции. При внесении вирусного онко-

гена в клеточный геном происходит его активация (активирует онкоген сам механизм встраивания), включается синтез онкобелка.

2. Вирус может нести в клетку не онкоген, а ген-промотор. *Промотором* называют фактор, который не обладает канцерогенным действием, но при определенных условиях он может этот процесс усиливать. При этом промотор должен встраиваться вблизи клеточного прото-онкогена. В каждой нормальной клетке существуют особые гены - онкогены, способные превратиться в опухолевую. Открыты и продукты деятельности ряда онкогенов - онкобелки - ферменты, осуществляющие фосфорилирование аминокислот различных клеточных геномов. Известно более 20 онкогенов, и около 12 из них в вирусах не находят, но привязываются к различным хромосомам человека.

#### *Классификация онкобелков*

Онкобелки классифицируются по локализации на следующие группы:

- a. Ядерные,
- b. Мембранные,
- c. Цитоплазматические белки.

Стабильна локализация только ядерных онкобелков, а мембранные и цитоплазматические способны меняться: мембранные перемещаются в цитоплазму и наоборот.

По выполняемой функции различают 5 групп онкобелков:

1. Ядерные ДНК-связывающие белки - митогены.

Они выполняют функцию стимуляции деления клетки. К этой группе относятся продукты онкогенов *myc*, *myb*.

2. Гуанозинтрифосфатсвязывающие онкобелки. К этой группе относятся продукты онкогенов-семейства *ras*. Онкобелки гуанозинтрифосфатсвязывающие способствуют накоплению в клетке циклического гуанозинмонофосфата, что способствует ориентации клетки в сторону опухолевого роста.

3. Тирозинзависимые протеинкиназы. Способствуют фосфорилированию белков по тирозину, увеличивают содержание в клетке фосфотирозин. Мишенью для онкобелков является винкулин, фибриноген. При действии онкобелка на эти мишени в них увеличивается содержание фосфотирозин в 6 - 8 раз. При увеличении фосфотирозин в этих белках, входящих в состав мембран, изменяются свойства клеточной мембраны. Прежде всего - снижается свойство адгезивности, нарушается контактное торможение.

4. Гомологи факторов роста и рецепторов факторов роста. Факторы роста образуются вне клетки, переносятся гематогенным путем, взаимодействуют со специфическими рецепторами. Если образуется онкобелок, выполняющий функцию фактора роста - он образуется в самой клетке в результате экспрессии онкогена, затем взаимодействует с рецепторами, что приводит к стимуляции роста (механизм аутокринной стимуляции роста). Примером такого онкобелка может служить продукт онкогена *sis*. Онкобелок P28 $_{sis}$  является ни чем иным, как тромбоцитарным фактором роста, то есть в нормальных тканях он

стимулирует образование тромбоцитов, его мишенями являются клетки-предшественники тромбоцитов. В этом случае ген *sis* слабо экспрессирован, но если происходит экспрессия онкогенов - внутри клеток начинает образовываться тромбоцитарный фактор роста и стимулирует рост клетки.

Онкобелки могут выполнять функцию рецепторов роста, они также образуются в клетке в результате экспрессии онкогена, локализуются в клеточной мембране, но в отличие от нормального рецептора. Онкобелковый рецептор начинает взаимодействовать с любым фактором роста, теряет специфичность, происходит стимуляция клеточной пролиферации.

5. Видоизмененные мембранные рецепторы (псевдо-рецепторы). В этой группе представлены белки, относящиеся к группе тирозинзависимых протеинкиназ, но есть и другие. В псевдо-рецепторе соединены 2 функции - функция фактора роста и рецептора фактора роста. Для того чтобы белки начали выполнять свою функцию необходима экспрессия протоонкогенов в онкогены.

#### *Механизм экспрессии протоонкогенов*

Экспрессия протоонкогенов связана с действием различных канцерогенных факторов ионизирующего излучения, химических канцерогенов, вирусов.

Химические и физические канцерогенные факторы стимулируют *мутационный механизм* экспрессии онкогенов. В основе мутационного механизма лежат соматические мутации, то есть мутации возникающие в тканях, ор-



генах, не передающиеся по наследству. По своему характеру они могут быть как хромосомными, так и генными. К хромосомным мутациям относятся хромосомные абберации, делеции, транслокации, инверсии - все варианты, когда возникает разрыв хромосомы, что приводит к экспрессии онкогенов в месте разрыва, так как происходит освобождение онкогена от компенсирующего влияния гена. В процессе хромосомных аббераций может выявиться влияние гена-промотора, который может быть перенесен с одной хромосомы на другую, в другой участок хромосомы. При хроническом миелолейкозе с очень большим постоянством в лейкоцитах находят измененную 22 филадельфийскую хромосому. Она характеризуется утратой части плеча. Установлено, что эта мутация является следствием взаимной транслокации 9 и 22 хромосом, причем 9-я хромосома получает избыток материала, а 22-я теряет часть плеча. В процессе взаимной транслокации с 9 на 22 хромосому переносится промотор, который встраивается рядом с онкогеном. Следствием является стимуляция онкогена мус, образуется ДНК-связывающий онкобелок - митоген.

Точечные мутации также могут приводить к экспрессии онкогенов, причем для некоторых онкогенов типичны именно точечные мутации (онкогены семейства *ras*). Возможна мутация в самом онкогене или в гене-регуляторе с изменением в репрессоре, который регулирует активность онкогена, и происходит активация онкогена.

Следующий механизм экспрессии онкогенов связан с действием *транспозонов*. Транспозоны - это двигаю-

щиеся, блуждающие или прыгающие гены. Они передвигаются вдоль ДНК и могут встраиваться в любой участок. Их физиологическая функция - усиление активности того или иного гена. Транспозоны могут выполнять функцию и экспрессии онкогенов, выполняя функцию промоторов. Захмечено, что в процессе канцерогенеза активность мутационного процесса и активность транспозонов резко возрастает, а механизмы репарации резко снижаются.

*Амплификация* - это тоже физиологический механизм регуляции активности генома. Это увеличение копий генов, полученных для усиления активности гена, до 5, максимум до 10 копий. В условиях канцерогена число копий онкогенов достигает сотен (500 - 700 и более), это - *эпигеномный механизм* экспрессии онкогенов.

Еще один эпигеномный механизм - *деметилование ДНК*. Под действием химических канцерогенов, активных радикалов идет процесс деметилирования ДНК; деметилированный участок становится активным.

Для того чтобы произошло превращение нормальной клетки в опухолевую, должна активизироваться группа онкогенов (от 2 до 6 - 8 и более онкогенов). Механизмы взаимодействия онкогенов сейчас изучаются. Известно, что взаимная активация онкогенов представляет собой цепную реакцию, то есть продукт одного онкогена активирует новый онкоген и т.д.

В общем патогенезе опухолевого роста выделяют несколько этапов:

1. *Трансформация* нормальной клетки в опухолевую - явление *инициации*. Предполагается, что трансформации



может происходить двумя путями: *мутационным* и *эпигеномным*. Мутационный (например, химический) канцерогенез связан с генными мутациями, следствием которых будет растормаживание генов-инициаторов клеточного деления. Эпигеномный путь изменения экспрессии генов, когда в отсутствие мутации создается устойчивое нарушение нормальной регуляции генома, приводящее к беспредельному росту.

2. *Промоция* (активация) связана с размножением опухолевых клеток. Большинство канцерогенов являются полными, т.е. они способны вызывать и трансформацию и активацию.

3. *Опухолевая прогрессия* - при этом отмечаются стойкие качественные изменения свойств опухоли в сторону малигнизации по мере роста опухоли. Под действием канцерогенов в клетке происходит активация определенной группы онкогенов.

На стадии *инициации* наблюдается чаще всего экспрессия онкогенов *ras* и *Mut* (продукты этих онкогенов относятся к ДНК-связывающим митогенам), стимулируется бесконтрольная пролиферация; нарушение дифференцировки не происходит, функция сохраняется. Это длительная скрытая - латентная фаза. Продолжительность фазы инициации составляет приблизительно 5 % от продолжительности жизни вида (у человека в зависимости от вида опухоли 5, 10, 12 лет, иногда значительно короче). На стадии инициации происходит снятие лимита Хейфлика. Для нормально развивающейся клетки характерно не более 30 - 50 митозов, затем деление прекращается и

клетка погибает. Вот это ограничение числа митозов и носит название лимит Хейфлика. В опухолевой клетке этого нет, клетка непрерывно, бесконтрольно делится. Клетка в фазе инициации называется иммортальной (бессмертной) так как она себя непрерывно воспроизводит, фаза инициации называется фазой *иммортализации*. Клетка в этой фазе может вернуться на пути нормального развития, а может перейти в следующую фазу развития - фазу трансформации.

*Трансформация* происходит, если на иницированную клетку продолжает воздействовать канцерогенный фактор и происходит экспрессия новой группы онкогенов. В культуре клеток с наибольшим постоянством наблюдается экспрессия характерных для этой фазы онкогенов семейства *ras*, продукты этих онкогенов связывают гуанозинтрифосфат; на этой фазе происходит также экспрессия онкогена *sis*. Экспрессия данных онкогенов приводит к окончательной малигнизации клетки - нарушается дифференцировка и пролиферация. Образование единичных опухолевых клеток еще не приводит к опухолевому процессу. Опухолевые клетки обладают свойством чужеродности (антигены) для организма. Считается, что опухолевые клетки образуются постоянно, но при достаточном иммунном контроле они уничтожаются. Переход в стадию опухолевой прогрессии зависит от состояния иммунологической реактивности.

*Антигенные свойства опухолевой клетки проявляются несколькими механизмами:*

1. Антигенное упрощение. Особенно важно качественно изменение гликопротеидов - укорачиваются углеводные цепи.

2. Антигенное усложнение - появление несвойственных компонентов - увеличение фосфотирозинов.

3. Реверсия (возврат к прошлому) - появление эмбриональных белков в составе мембраны опухолевой клетки. Эмбриональные белки - альфа-кетопротеин и др.

4. Дивергенция. Появляются в тканях антигенные компоненты, несвойственные данной ткани. Дивергенция - это как бы обмен антигенными фрагментами. Таким образом, нет абсолютно чужеродного антигена, все антигены представляют собой модификации собственной ткани организма, это слабые мозаичные антигены.

### ***Злокачественные и доброкачественные опухоли***

#### ***Основные отличия:***

1. Для злокачественных опухолей характерен и клеточный и тканевой атипизм, для доброкачественных только тканевой.

2. Извращение обмена веществ имеется **только** у злокачественных опухолей.

3. Злокачественные опухоли не имеют капсулы, доброкачественные, как правило, ее имеют.

4. Злокачественные опухоли обладают, как правило, инфильтрирующим ростом, они прорастают **в** окружающие ткани. У доброкачественных - рост оттесняющий, раздвигающий.

5. Метастазирование свойственно злокачественным опухолям.

6. Кахексии отмечаются, как правило, при злокачественных опухолях.

*Предрак* - патологическое состояние, характеризующееся длительным существованием атрофических, дистрофических и пролиферативных процессов, которые предшествуют злокачественной опухоли и в большом числе случаев с нарастающей вероятностью **в** нее переходит.

Выделяют облигатные формы перехода в злокачественные - пигментная ксеродерма и дерматоз Боуэна; и факультативные формы - необязательного перехода.

Часто предраки сочетаются с длительно текущей воспалительной пролиферацией, причем сопровождающаяся атрофией и дистрофией. В части случаев предрак связан с длительным существованием в организме очагов разрастания клеток, явлений клеточного и тканевого атипизма.

Принципиальной особенностью злокачественных опухолей является их способность к метастазированию, т.е. к отрыву от опухолевой ткани отдельных клеток, переносу их в другие органы с последующим развитием на этом месте аналогичного новообразования. Признаются следующие пути метастазирования:

а. гематогенный,

б. лимфогенный,

с. тканевой - по межтканевым пространствам или от одной из соприкасающихся тканей к другой.

Наиболее часто имеет место лимфогенный путь, причем в регионарных лимфоузлах метастазы появляются очень рано.

Процесс метастазирования в определенной степени связан с механическими факторами, поскольку сосудистые стенки состоят из опухолевых клеток, слабость сцепления между опухолевыми клетками, наличие рыхлой стромы у опухолей. Однако, в большей степени, метастазирование - активный процесс. Это доказывается наличием латентного периода, избирательностью локализации.

Источником метастаза может стать небольшое число опухолевых клеток, способные избежать иммунный контроль. Это, по-видимому, связано с близкими антигенными характеристиками антигенов опухоли и нормальных клеток в органах, где развиваются метастазы.

Важной особенностью злокачественной опухоли является развитие крайнего истощения больного. Поскольку, чаще всего кахексию вызывают опухоли эпителиальных тканей, и ее называют раковой кахексией. Исхудание отмечается при многих опухолях, но раковая кахексия - это та степень истощения-, от которой больной погибает.

В патогенезе кахексии имеют значение нарушения деятельности пищеварительных желез, процессов всасывания, наличие интенсивных болей, сопровождающихся снижением аппетита, отвращению к ряду пищевых продуктов, например, к мясным.

Основные механизмы развития кахексии следующие: быстрорастущая опухоль «перехватывает» у тканей предшественники пиримидиновых нуклеотидов, вовлекая их

в образование собственных нуклеиновых кислот; опухоли, так же, можно назвать «ловушками» аминокислот, в том числе, незаменимых, что ведет к снижению белкового синтеза в других тканях. Опухоли конкурируют с неизменными тканями за ряд витаминов, глюкозу и другие субстраты, поглощая их намного интенсивнее.

### ***Иммунные и неиммунные факторы противоопухолевой резистентности.***

Возникновение опухолей в организме человека происходит в результате нарушения баланса между проканцерогенными факторами и антибластомной резистентностью организма. Совокупность механизмов противоопухолевой устойчивости может быть разделена на следующие группы:

- a. антиканцерогенные механизмы, функционирующие на этапе воздействия канцерогенов любого генеза;
- b. антитрансформационные механизмы, предотвращающие превращение нормальной клетки в опухолевую;
- c. антицеллюлярные механизмы, которые должны предупредить образование колонии опухолевых клеток.

*Антиканцерогенные механизмы* предполагают инактивацию и элиминацию в процессе метаболизма химических канцерогенов, иммунные механизмы нейтрализации онкогенных вирусов, антирадикальные и антиперекисные реакции при действии физических канцерогенов.

*Антитрансформационная защита* обеспечивается системой клеточных ферментов репарации ДНК, которые должны устранить повреждения и «ошибки» генов, а так-

же специальными антионкогенами, действие которых противоположно влиянию онкогенов.

С момента образования бластомных клеток включаются *антицеллюлярные механизмы*. Они имеют *иммуногенные* и *неиммуногенные механизмы*.

*Неспецифические иммуногенные механизмы* предполагают цитотоксическое действие НК-клеток (натуральных киллеров), активированных Т-лимфоцитов и неспецифически активированных макрофагов.

*Специфические иммуногенные механизмы* обеспечиваются антителогенезом и иммунными Т-лимфоцитами киллерами.

В физиологических условиях лимфоциты и макрофаги способны идентифицировать и уничтожать трансформированные клетки с помощью клеточных и иммунологических реакций. Это называется иммунным надзором за клетками организма.

Существует несколько *уровней защиты* против опухолевого антигена:

1. Функция естественных киллеров (натуральные киллеры) - они создают основную противоопухолевую защиту. Они узнают опухолевую клетку по негативной информации - отсутствию длинных гликопротеидов и т.п. происходит контакт киллера с опухолевой клеткой и ее уничтожение.

2. Сенсibilизированные Т-киллеры также уничтожают чужеродные клетки. Роль гуморального иммунитета спорная. Считается, что комплекс антител на по-

верхности опухолевых клеток препятствует проявлению киллерного эффекта.

Показано что при иммунодефицитах риск развития опухолей увеличивается в 1000 раз, а иногда в 10000 раз, а также при длительном применении иммунодепрессантов, глюкокортикоидов. Иммунологический статус у людей различен. Определено, что стимулированный пороговый, стимулированный с дефицитом ферментов и супрессивный тип иммунного статуса могут рассматриваться как возможные факторы онкологического риска. В частности, снижение иммунной защиты под влиянием различных факторов, например, курения и алкоголя уже само по себе вызывает риск многих заболеваний, в том числе и раковых.

Известно, в частности, что риск развития злокачественных опухолей повышается у лиц, которым трансплантированы органы. Эти лица ежедневно принимают иммуностатики, чтобы предотвратить отторжение. Подобно, носителям СПИДа, они нередко становятся жертвами злокачественных опухолей.

*Неиммунные антицеллюлярные механизмы* обеспечиваются специальными метаболическими факторами, которые могут вызвать или способствовать лизису опухолевых клеток (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, альфа-1-липопротеиды и др.), затормозить процессы клеточного деления механизмами аллогенного и контактного торможения, кейлонного ингибирования, а также некоторыми другими.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....3

Общая патофизиология. Общее учение о болезни.....5

## *Лекция № 1*

Введение в патофизиологию: здоровье и болезнь -  
как понятия общей нозологии. Учение об этиологии  
и патогенезе.....5

## *Лекция № 2*

Понятие о реактивности организма. Виды реактивности.  
Значение реактивности в развитии патологии.  
Виды и механизмы резистентности.....42

## *Лекция № 3*

Организм и внешняя среда. Роль факторов внешней среды  
в развитии патологии. Патофизиология клетки.  
Механизмы повреждения и репарации клетки  
и ее структур.....62

Патофизиология типовых патологических процессов.....88

## *Лекция № 4*

Типовые нарушения периферического кровообращения.....89

## *Лекция № 5*

Роль наследственности в патологии.  
Классификация наследственных болезней.  
Этиология и патогенез наследственных болезней.....99

## *Лекция № 6*

Воспаление как типовой патологический процесс.  
Причины и пусковые механизмы воспаления.  
Физико-химические процессы в очаге воспаления.  
Биологическое значение воспаления.....125

## *Лекция № 7*

Проявления воспаления на уровне целостного организма.  
Лихорадка, механизмы ее развития и биологическая роль.  
Понятие об инфекционном процессе.  
Фармакотерапия инфекционного процесса.....142

## *Лекция № 8*

Виды и механизмы формирования иммунологической  
реактивности. Классификация иммунопатологических  
состояний, Характеристика отдельных видов  
иммунопатологических состояний.....168

## *Лекция № 9*

Имунопатология- Этиология, патогенез и проявления  
различных типов гиперчувствительности, аутоиммунности  
и других видов иммунопатологии.....193

*Лекция № 10*

Патофизиология водно-солевого обмена  
и кислотно-щелочного равновесия .....227

*Лекция № 11*

Нарушения энергетического обмена.  
Патофизиология обмена белков. Причины и механизмы  
нарушений различных этапов метаболизма белков.  
Нарушения витаминного баланса .....259

*Лекция № 12*

Нарушения обмена углеводов и липидов.  
Причины и механизмы развития нарушений  
на различных этапах метаболизма жиров и углеводов.  
Этиология и патогенез ожирения и сахарного диабета .....273

*Лекция № 13*

Понятие о гипоксии. Классификация гипоксии.  
Этиология и патогенез различных гипоксии .....296

*Лекция № 14*

Патофизиология экстремальных состояний. Шок. Коллапс.  
Кома. Понятие о терминальных состояниях .....317

*Лекция № 15*

Патофизиологические основы учения о боли  
и обезболивании. Боль как защитно-приспособительная  
реакция и звено патогенеза .....344

*Лекция № 16*

Патофизиология тканевого роста. Классификация опухолей.  
Теории опухолевого роста. Этиология и патогенез  
различных видов опухолей .....371