

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**В.Г. ОВСЯННИКОВ**

**ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ**  
**(ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ)**

**Часть I**

**(Общая патофизиология)**

Издание 4-е, исправленное и дополненное

Ростов-на-Дону  
2017

**УДК 616-092**  
**ББК 52**  
**О – 34.5**

**Овсянников В.Г.**

**О – 34.5 Общая патология** (патологическая физиология).

Часть I (общая патофизиология), издание 4-е:

Учебник. - Ростов-н/Д.: ФГБОУ ВО РостГМУ  
Минздрава России, 2017. - \_\_\_\_ с.

Рекомендовано к изданию:

- 1) Центральной методической комиссией ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.
- 2) Учебно-методической комиссией по учебным дисциплинам: «Патофизиология. Клиническая патофизиология» и «Патология» Учебно-методического объединения по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России.

Учебник написан в соответствии с требованиями федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования по специальностям: лечебное дело, педиатрия, медико-профилактическое дело, стоматология, фармация. Учебник предназначен для студентов медицинских факультетов.

© ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2017  
© В.Г. Овсянников, 2017

**Моим учителям**  
**АНДРЕЮ НИКАНДРОВИЧУ ГОРДИЕНКО**  
**И БОГДАНУ АРТАШЕСОВИЧУ СААКОВУ**  
*посвящается*

## **ВВЕДЕНИЕ**

Заканчивая первый и второй курс, студент медицинского института имеет определенное представление об анатомическом, гистологическом строении важнейших органов и систем организма, их функциях и биохимических процессах жизнедеятельности. Однако полученные знания не позволяют объяснить причины возникновения, механизмы развития и исходы патологических процессов и заболеваний. Знание этих закономерностей является самым важным в деятельности врача.

Одной из дисциплин, формирующей такие знания, является патологическая физиология. Основными ее задачами являются изучение закономерностей общей этиологии, патогенеза и клинко-биохимических проявлений патологических процессов и заболеваний. В связи с этим патофизиологию иногда называют философией медицины.

При изучении патологического процесса или заболевания патофизиология, прежде всего, исследует все возможные причины, их вызывающие. Изучая механизмы развития патологических процессов, патофизиолог, в первую очередь, обращает внимание на их наиболее общие проявления, а также анализирует возможные исходы заболевания или патологического процесса.

Таким образом, патологическая физиология изучает причины возникновения (общая ЭТИОЛОГИЯ), механизмы развития (общий патогенез), возможные исходы патологических процессов и заболеваний.

Рассмотрим задачи патологической физиологии на конкретном примере. Представим себе, что после изучения нормальной анатомии, гистологии, физиологии и биохимии студент не изучает патологическую физиологию, а сразу переходит к освоению клинических дисциплин. Так, в клинике внутренних болезней он начинает изучать, например, гастрит или гепатит; кожных болезней — дерматит; глазных болезней — конъюнктивит и т.д. В этом случае, имея дело с конкретным заболеванием, студент не будет представлять, что вышеназванное заболевание по сути своей есть не что иное, как воспаление. Более того, он не будет представлять, что, где бы этот процесс ни развивался, он имеет ряд очень важных общих проявлений. В этом случае обучение шло бы наименее эффективным путем — от частного к общему. Опыт же показывает, что познание окружающего мира наиболее эффективно, если идет в направлении от общего к частному.

Поэтому в курсе патологической физиологии студенты знакомятся со всеми возможными причинами, при действии которых в организме человека развивается тот или иной патологический процесс, в данном случае — воспаление. Причинные факторы, вызывающие воспаление, следующие: механические, физические, химические, биологи-

ческие, иммунологический конфликт, а также ряд эндогенных факторов. Зная общую этиологию воспаления и придя в клинику, студент сможет легко определить конкретную причину, например, гастрита. В курсе патологической физиологии студент узнает также, что воспаление — это типовой патологический процесс и, следовательно, при любом характере и локализации этот процесс будет начинаться и развиваться одинаково; первоначально возникает альтерация клеток, затем нарушается обмен веществ в участке повреждения, образуются биологически активные вещества (медиаторы воспаления), нарушается кровообращение, начинаются процессы эксудации и эмиграции лейкоцитов. В зависимости от тяжести в характера воспаления возможны только три исхода — восстановление нарушенной ткани, образование рубца или, при несовместимых с жизнью нарушениях функций организма, — смерть.

Более того, в курсе патофизиологии студент узнает, что, где бы воспаление ни развивалось, всегда можно наблюдать пять общих клинических признаков этого процесса: покраснение, припухлость, жар, боль, нарушение функции.

Придя в клинику и изучая то или иное заболевание, в основе которого лежит воспаление, студент будет стараться выяснить конкретную причину этого процесса, его особенности и ожидаемые исходы. Однако к такому логическому анализу он будет готов, получив общие представления о воспалении в курсе патологической физиологии.

Таким образом, патологическая физиология — это фундаментальная экспериментальная дисциплина. Основным ее методом является патофизиологический эксперимент. Выделяют три фазы патофизиологического эксперимента. Первая фаза — изучение исходного фона, т.е. у интактного животного изучают функциональные, биохимические и морфологические параметры, которые интересуют экспериментатора. Например, ЭКГ, ЭЭГ, частоту дыхания, содержание гормонов и т.д. Вторая фаза включает моделирование патологического процесса и изучение его патогенеза. Моделирование болезней человека в эксперименте является сложной и не всегда выполнимой задачей. Нередко удается воспроизвести лишь отдельные фрагменты сложного заболевания. Это касается, например, моделирования гипертонической болезни, ревматизма, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, заболевания желез внутренней секреции, нервных и психических болезней. Для этого в динамике процесса исследуются изменения тех же показателей, которые были зарегистрированы в исходном состоянии. На основе анализа полученных данных формируется представление о патогенезе процесса.

Третья фаза включает экспериментальную терапию. Экспериментальная терапия проводится на основе сформулированной гипотезы патогенеза процесса и имеет важное значение не только для разработки лечебных мероприятий и внедрения в клинику новых лекарственных средств, но и служит критерием правильности представлений о патогенезе. Ибо, если проведенная экспериментальная терапия эффективна, это свидетельствует о правильности выработанных представлений о патогенезе данного процесса. И наоборот, неэффективность экспериментальной терапии есть свидетельство неверных представлений о патогенезе.

Таким образом, третья фаза патофизиологического эксперимента является и важным критерием правильности представлений о патогенезе процесса, сформулированных на основании анализа полученных в ходе эксперимента данных.

Предмет патологической физиологии состоит из двух разделов — общей и частной патофизиологии. Курс общей патофизиологии включает следующие разделы: нозологию, действие на организм экстремальных факторов и типовые патологические процессы.

Нозология разрабатывает учение о болезни и включает такие понятия, как этиология, патогенез, патологический процесс и болезнь. В разделе «экстремальные факторы» анализируется действие на организм механической травмы, высокой и низкой температуры, электрического тока, измененного атмосферного давления и др. Типовые процессы — это такие процессы, которые возникают при действии разнообразных этиологических факторов, но патогенез их, как правило, единый, т.е., вне зависимости от этиологического фактора, принципиально однотипное начало, развитие и возможный исход этих процессов. Ниже представлены типовые патологические процессы.

### **Типовые патологические процессы**

1. Повреждение клетки.
2. Голодание.
3. Нарушение периферического кровообращения.
4. Гипоксия.
5. Типовые нарушения обмена веществ.
6. Шок.
7. Воспаление.
8. Лихорадка.
9. Боль.
10. Аллергия.
11. Опухоли.

## ГЛАВА 1. НОЗОЛОГИЯ

Этиология (*aitia* — *причина*, *logos* — *учение*) — учение о причинах и условиях возникновения патологических процессов и заболеваний. Рассматривая этиологию, стараются ответить на вопрос «что?»: что вызывает определенный процесс и какие условия этому способствуют?

Причина процесса — это тот фактор, без которого он не развивается. Все этиологические факторы в зависимости от происхождения подразделяются на экзо- и эндогенные. И хотя эта классификация носит условный характер, т.к. эндогенные этиологические факторы в какой-то мере обусловлены влиянием экзогенных, такое деление позволяет студенту лучше понять этиологию процесса.

Знание этиологии важно не только для научно обоснованного лечения, но и для профилактики.

Существенное значение имеет также и знание условий реализации действия причинного фактора. Например, развитию туберкулеза способствуют переохлаждение, плохое питание, жилищные условия, отсутствие вакцинации. Устраняя неблагоприятные факторы или изменяя реактивность организма вакцинацией, улучшением условий жизни, физическими упражнениями, можно предотвратить развитие заболевания. Следовательно, это имеет также исключительно важное значение для профилактики. Лечение, направленное на уничтожение в организме этиологического фактора (микробов, вирусов, простейших), получило название этиотропного.

Патогенез (*pathos* — *болезнь*, *страдание*, *genesis* — *происхождение*) — это учение о механизмах развития патологического процесса или заболевания, т.е. о том, как они начинаются, как развиваются и чем заканчиваются. Это исключительно важно для врача, ибо, если он знает, как начинается, развивается и чем заканчивается процесс, это значит, он имеет научное представление о нем и может, подействовав на то или иное звено патогенеза, ускорить или, наоборот, прервать дальнейшее его развитие и добиться восстановления нарушенных функций. Такой принцип лечения используется наиболее часто и получил название патогенетического.

Основу патогенеза составляют причинно-следственные отношения, где причина ведет к следствию, а следствие, в свою очередь, является причиной нового следствия. В этом случае патологический процесс или болезнь представляют собой как бы саморазвивающееся явление.

В качестве примера рассмотрим общий патогенез травматического шока. Сильный механический фактор является его причиной. Раздражая рецепторы нервной системы, он ведет к следствию — избыточной афферентации в ЦНС. Усиленный поток афферентации изменяет функции нервной и эндокринной систем, а последнее является причиной расстройств системного артериального давления (первоначальный подъем, а затем снижение). В свою очередь, падение артериального давления является причиной уменьшения перфузии органов и тканей кровью. Снижение перфузии — важнейшая причина дефицита кислорода и

питательных веществ в клетках, что является причиной расстройств обмена веществ.

Таким образом, на примере травматического шока видно, что основу патогенеза составляют причинно-следственные взаимоотношения, где причина вызывает определенное следствие, которое, в свою очередь, является причиной нового следствия, т.е. играет роль вторичного патогенетического фактора.

При изучении патогенеза очень важно понимание главного (основного) звена патогенеза. Это такое звено патогенеза, без которого невозможно развитие патологического процесса или заболевания. При травматическом шоке главным звеном патогенеза является нарушение функций нервной системы. Если предотвратить нарушения на уровне нервной системы, то шок не разовьется. В клинических условиях это достигается дачей наркоза или проведением анестезии. Поэтому, несмотря на проведение обширных оперативных вмешательств и значительное повреждение тканей и органов, шок не развивается.

В случае кровопотери главным звеном патогенеза является уменьшение объема циркулирующей крови. Поэтому восстановление объема циркулирующей крови у больного путем переливания донорской крови или кровезаменителей позволяет предотвратить развитие постгеморрагического синдрома.

При изучении патогенеза того или иного заболевания врач нередко сталкивается с таким понятием, как «порочный круг». Данное понятие подразумевает такие причинно-следственные взаимоотношения, которые в своем развитии образуют как бы круг, движение по которому усугубляет со временем расстройство органов и систем, вплоть до гибели организма.

Анализируя патогенез шока, мы остановились на таком звене патогенеза, как расстройство метаболизма. В связи с тем, что при шоке эти нарушения носят системный характер, они возникают, в том числе, и в ЦНС, что проявляется в виде ослабления регуляторных влияний на эндокринную и сердечно-сосудистую системы, вследствие чего наблюдается дальнейшее снижение системного артериального давления и ослабление перфузии органов и тканей, а, следовательно, более выражен дефицит кислорода и питательных веществ, что еще больше усугубляет нарушения тканевого метаболизма. Вот почему даже в современных условиях, если больной поступает в клинику спустя 1,5—2 часа после развития шока с низким уровнем АД, то очень часто такой больной погибает. Поэтому задача врача заключается в том, чтобы прервать «порочный круг» патогенетических расстройств и, таким образом, добиться восстановления нарушенных функций. Это нередко удается с большим трудом.

Развитие любого заболевания зависит не только от этиологического фактора, но и способности организма реагировать на повреждение (реактивности) или способности быть устойчивым (резистентности) к нему.

Реактивность организма определяется нервными, эндокринными, иммунологическими и обменными механизмами. Поэтому изменение деятельности этих механизмов оказывает влияние не только на возник-

новение, но и на течение процесса. Например, состояние иммунитета оказывает большое влияние на возникновение и течение болезни. Иногда после заболевания образуется прочный иммунитет. Тогда при повторном действии данного этиологического фактора (микроорганизма, вируса) болезнь не развивается (при оспе, полиомиелите). Если иммунитет недостаточен, наблюдается склонность к инфекционным процессам. В классическом виде это характерно для СПИДа. У детей из-за недостаточности иммунитета инфекционный процесс часто приобретает генерализованный характер, а у пожилых людей в силу этих же причин наиболее часто наблюдается склонность к развитию злокачественных опухолей.

Поэтому, направленно изменяя реактивность организма, врач не только может предотвратить развитие болезни, но и изменить (облегчить) ее течение.

При изучении патогенеза очень важным для врача является понимание взаимоотношений между местным и общим. Болезнь нередко начинается с местных изменений, которые в зависимости от интенсивности и распространенности могут проявляться общими изменениями. Например, на месте небольшого разреза ткани развивается воспаление без каких-либо общих проявлений. С другой стороны, при значительном повреждении органа (например, воспаление легких) воспалительный процесс сопровождается общими реакциями в организме типа расстройств нервной и эндокринной систем, иммунитета, лихорадки, системы крови, обмена веществ.

С другой стороны, врач должен понимать, что нередко «местные» процессы являются следствием общих изменений в организме. Например, появление фурункулеза или грибковых процессов на коже часто наблюдается при сахарном диабете и обусловлено формирующимся вторичным иммунодефицитом. Зная это, врач при лечении фурункулеза или грибковых процессов, в первую очередь, направит свои усилия на нормализацию уровня сахара в крови и обменных процессов в организме. Это нормализует иммунологическую реактивность, и фурункулез и грибковые процессы могут в дальнейшем не возобновляться.

**Патологический процесс** представляет собой **диалектическое единство повреждения и физиологической меры защиты** (А.Н. Гордиенко). Патологический процесс может развиваться как изолированно (ожог, отморожение), так и на уровне целостного организма (лихорадка, гипоксия).

Понятие о болезни. Чтобы понять, что такое болезнь, необходимо определить понятие «здоровье». Всемирная организация здравоохранения определяет это понятие так: «Здоровье есть состояние полного физического, психологического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов». Как правило, врач использует для определения здоровья или болезни ряд данных:

1. Клинические проявления (симптомы).
2. Лабораторные данные.

Болезнь проявляется на уровне целостного организма, даже если это связано с поражением всего лишь одного гена.



В определении болезни можно выделить три основных момента: наличие повреждения, нарушение функций организма, расстройства биологической активности и социально-полезной деятельности человека.

Описано около 1000 различных болезней. Для врача очень важным является их систематизация. В основу классификации заболеваний положены несколько критериев:

1. Этиология (инфекционные и неинфекционные процессы).
2. Локализация (болезни сердца, печени, почек, легких, нервной и эндокринной систем).
3. Возраст (болезни новорожденных, детского и старческого возраста).
4. Экология (болезни тропиков, Крайнего Севера).
5. Общность патогенеза (аллергические, воспалительные, опухолевые болезни, шок).

В развитии ряда болезней, особенно инфекционных, можно выделить следующие стадии (периоды):

1. Латентный период (для инфекционных болезней — инкубационный). Он начинается с момента воздействия причинного фактора и продолжается до первых признаков болезни. При инфекционной болезни идет быстрое размножение микробов или вирусов. В этот период больного необходимо изолировать для предотвращения заражения других людей и интенсивно лечить.

2. Продромальный период — от появления первых признаков заболевания до полного проявления симптомов болезни.

3. Период клинических проявлений — характеризуется развернутой клинической картиной заболевания.

4. Исход болезни. Возможны выздоровление (полное или неполное), переход болезни в хроническую ее форму и смерть. Последняя может быть клинической и биологической. При клинической смерти отсутствуют пульс, дыхание, зрачковые рефлексы, но обменные процессы в организме продолжают функционировать на определенно низком уровне. Поэтому при проведении реанимационных мероприятий (искусственное дыхание, массаж сердца, лекарственные средства) удастся восстановить функции организма.

При обычной температуре продолжительность клинической смерти всего лишь несколько минут. При действии электрического тока и, особенно, низкой температуры организм может находиться в состоянии клинической смерти до 40 минут.

Необратимые нарушения обмена веществ в клетках и тканях характеризуют биологическую смерть. Возвращение к жизни при этом уже невозможно.

## ГЛАВА 2. ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Учитывая, что клетка является структурной единицей любой ткани и любого органа, повреждение ее лежит в основе инициации любого патологического процесса или заболевания. Поэтому знание общей этиологии, основных механизмов повреждения, компенсаторных реакций различного уровня и исходов повреждения является основой понимания общих закономерностей расстройств в организме на различных уровнях.

### Общая этиология повреждения клетки

1. Физические факторы (механическая травма, высокая и низкая температура, ионизирующая радиация, измененное атмосферное давление, электрическая энергия).
2. Химические факторы (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, лекарственные средства, ферменты).
3. Биологические факторы (вирусы, микробы, риккетсии, грибки, простейшие).
4. Иммунологический конфликт (взаимодействие аллергена с аллергическими антителами и сенсibilизированными лимфоцитами).
5. Эмоциональный стресс.
6. Недостаток или избыток веществ, необходимых для жизнедеятельности (пищи, витаминов, воды, электролитов, кислорода).
7. Повреждение клетки как результат ослабления или повреждения генетически запрограммированных процессов (в условиях физиологии — определенная длительность функционирования клетки, а в условиях патологии — при генных и хромосомных мутациях)
8. Чрезмерно повышенная или чрезмерно пониженная функциональная нагрузка, приводящая к гипер- или гипотрофии.

Кроме этого, нужно учитывать возможность повреждения клетки за счет одновременного действия нескольких факторов.

Каждый из вышеперечисленных этиологических факторов вызывает или непосредственное повреждение клетки, или опосредованное, за счет активации ряда систем (нервной, эндокринной, кровообращения).

### Физические факторы

Механический фактор (укол, разрез, удар) в первую очередь вызывает повреждение мембраны клетки, внутриклеточных органелл и других структур клетки. Если механическое повреждение мембраны клетки носит незначительный характер, то нарушения функций клетки начинаются с повышения проницаемости мембран клетки и внутриклеточных органелл с последующими расстройствами водно-электролитного баланса.

Повреждение мембраны клетки при действии высокой температуры начинается с температуры 45—46 °С и выше, а при действии низкой температуры, с одной стороны, при достижении температуры биологического нуля блокируются все жизненно-важные процессы в клетке, а с

другой — возможно замерзание воды в клетке и образование кристаллов, механически повреждающих структуры клетки.

Очень сильным повреждающим действием на клетку обладает ионизирующее излучение ( $\alpha$ -,  $\beta$ -лучи, нейтроны, рентгеновские лучи). Причем, с одной стороны, они оказывают прямое повреждающее действие на нуклеиновые кислоты и белки, вызывают радиолиз воды с образованием активных радикалов, а с другой стороны, активируют перекисное окисление липидов и образование вторичных радиотоксинов, которые нарушают целостность мембран клетки и ее внутриклеточных органелл. При очень больших дозах, 10000 рентген и больше, на первый план выступают, наряду с другими, расстройства нервных клеток. Вследствие этого будет невозможно регулирующее и контролирующее влияние нервной системы в целом, что приведет к гибели не только нервных клеток, но и всего организма.

Повреждающее действие измененного атмосферного давления связано или с дефицитом кислорода при снижении давления воздуха, или с расстройствами кровообращения — воздушными эмболами при нарушении режима декомпрессии у человека, находящегося под повышенным давлением.

При действии электрического тока повреждение клетки связано с тепловым эффектом за счет образования Джоулевой теплоты, а с другой стороны, с расстройствами электрогенеза клетки. Поэтому на уровне органа это проявляется в виде электрических ожогов, сокращений поперечно-полосатой мускулатуры, остановки дыхания, фибрилляции сердца.

### **Химические факторы**

Кислоты и щелочи, а также соли тяжелых металлов, вызывая конформацию белка мембран клетки и цитоплазмы, способствуют, в конечном итоге, коагуляционному и колликвационному некрозу.

Такие химические факторы, как канцерогены, действуя на геном или эпигеномные структуры, способствуют приобретению клеткой опухолевых свойств.

Ряд протеолитических ферментов (например, трипсин) при панкреатитах вызывает расщепление белковых структур клетки и ее лизис в целом.

Лекарственные средства при их передозировке также повреждают клетки. Так, при избыточном введении калия нарушается образование в клетке потенциала покоя и действия. При передозировке инсулина или избыточном образовании его в организме резко возрастает потребление глюкозы. Содержание глюкозы в крови резко снижается. Например, при уровне глюкозы в крови ниже 3 ммоль/л (60—55 мг%) из-за дефицита глюкозы в клетках мозга их функция нарушается, и это будет проявляться на уровне целостного организма в виде потери сознания, судорог.

Синильная кислота и цианистый калий ингибируют цитохромоксидазу, и поэтому тканевое дыхание клетки блокируется на 93 %.

Жизнедеятельность в этих условиях клетки невозможна.

## **Биологические факторы**

Вирусы, некоторые простейшие (малярийный плазмодий), проникая в клетку и размножаясь там, нарушают целостность клетки и ее функции. Онкогенные вирусы способны интегрироваться с ДНК соматической клетки, нарушая ее генетический код. Соматическая клетка, таким образом, приобретает свойства опухолевых.

Микроорганизмы образуют экзо- и эндотоксины, ферменты (например, гиалуронидазу), которые способны повреждать белковые, липидные, липополисахаридные и другие структуры мембран клеток.

## **Иммунологический конфликт**

В результате иммунологического конфликта (например, при аллергии и аутоаллергии), возможны повреждение мембран клеток иммунным комплексом (иммунокомплексный тип аллергии), цитоллиз клетки под влиянием протеолитических факторов комплемента (цитолитический тип аллергии), образование медиаторов, обладающих цитотоксическим действием (при анафилактическом и замедленном типе аллергии). В любом из вышеперечисленных типов иммунологического конфликта на первый план выступает повреждение мембраны клетки и повышение ее проницаемости, а в крайнем случае лизис клетки (цитоллиз). При взаимодействии аллергена с сенсибилизированными лимфоцитами образуются лимфокины, обладающие цитотоксическим действием.

## **Эмоциональный стресс**

Эмоциональный стресс не оказывает непосредственного повреждающего действия на клетки, а опосредованное — через изменение функций нервной, симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, а через них и метаболизма. Именно это ведет к таким повреждениям клетки, в результате чего формируются язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке, инфаркт миокарда, диабет, атеросклероз и др.

## **Недостаток и избыток веществ, необходимых для жизнедеятельности клеток**

При недостатке пищевых веществ страдают синтетические процессы в клетке, с одновременной активацией процессов деградации эндогенных белков, липидов и углеводов.

При избытке пищевых веществ возникают нарушения обмена в клетке и целостном организме, что нередко ведет к таким сложным процессам, как диабет, атеросклероз, гипертензия, инфаркт миокарда, отложение солей и т.д.

При недостатке кислорода на первый план выступают нарушения биоэнергетики клетки со всеми вытекающими отсюда последствиями — нарушением функции клеточных мембран, внутриклеточных органелл и других энергозависимых процессов в клетке — синтеза, сокращения, расслабления, обмена электролитов и воды, размножения.

При избытке кислорода резко активируются в клетке процессы перекисного окисления липидов, что сопровождается расстройствами функции мембран и входящих в ее состав ферментов.

При недостатке воды в клетке (дегидратации) нарушается интенсивность биохимических процессов в клетке. При избытке воды (гипергидратации) возможно набухание внутриклеточных органелл, следствием которого могут быть расстройства энергообразования, синтетических процессов, а в результате выхода из лизосом ферментов и их активации — лизис клетки.

Причиной гибели может быть и ослабление, и нарушение генетически запрограммированных процессов в клетке, определяющих длительность жизни клеток в физиологических условиях. Например, эритроциты функционируют до 120 дней, нейтрофильные лейкоциты — 5—9 дней, лимфоциты — от нескольких дней до многих лет (особенно те, которые обладают иммунологической памятью).

В этом случае в результате ослабления активности ферментов, синтеза белка, изменения свойств мембраны клетки разрушаются через более короткий промежуток времени.

В условиях патологии при действии мутагенов может изменяться генетическая программа клетки на уровне генов или хромосом. В зависимости от изменений в ауто- или половых хромосомах возникают расстройства различного уровня. Нарушения генетической информации и повреждение клетки может также быть результатом расстройства мейоза.

Как уже говорилось, повреждение клетки при действии вышеуказанных этиологических факторов может быть следствием механического нарушения ее структуры, однако нередко включаются и другие механизмы, которые, так или иначе, ведут к нарушению структуры и функции клетки. Такими общими механизмами повреждения являются:

1. Нарушения энергетического обмена.
2. Нарушения целостности мембран клетки, ее ферментов и рецепторов.
3. Нарушения водно-электролитного баланса.
4. Нарушения генома клетки.

## **Основные общие механизмы повреждения клетки**

### *Нарушения энергетического обмена в клетке*

Известно, что источником энергии в организме являются содержащиеся в пищевых продуктах углеводы, жиры и белки. В ходе сложных превращений, особенно в цикле Кребса, из глюкозы, жирных и аминокислот образуется большое количество энергии. Часть энергии пищевых веществ используется для образования АТФ, гуанидинтрифосфата, креатинфосфата. Именно эти энергетические субстраты необходимы для осуществления таких биологических процессов в клетке, как сокращение и расслабление миофибрилл, синтез видоспецифических веществ, поддержание мембранного потенциала, секреция, всасывание, размножение и др.

Это связано с тем, что для образования каждой макроэргической фосфатной связи, например АТФ, требуется 12000 кал. Такое же коли-

чество выделяется в случае распада каждой макроэргической фосфатной связи АТФ. Энергия АТФ используется для осуществления вышеуказанных биологических процессов в клетке. АТФ находится в каждой клетке как в цито-, так и нуклеоплазме. В каждый данный момент АТФ используется для биологических процессов и, одновременно, в митохондриях ресинтезируется. Образование основной массы АТФ происходит в митохондриях в ходе сопряжения процессов окислительного фосфорилирования, при котором протоны передаются через специализированные каналы митохондрий, где, с одной стороны, активируют АТФ-синтетазу и способствуют образованию АТФ, а с другой, соединяясь с кислородом, на который передаются электроны с ферментов дыхательной цепи, образуют воду.

В ходе гликолитического окисления молекулы глюкозы образуется в чистом виде 2 мол. АТФ, в то время как в ходе полного ее окисления через цикл Кребса и дыхательную цепь в процессе фосфорилирования образуется 38 мол. АТФ, вода и углекислый газ.

Схематически образование АТФ и воды в митохондриях можно представить следующим образом. Энергетический субстрат (глюкоза, жирная и аминокислота) при поступлении в митохондрию, после образования ацетил-КоА, подвергается дегидрогенизации с отщеплением двух атомов водорода. Один сразу же диссоциирует на ион водорода и электрон, другой соединяется с ферментом с образованием НАДН. Электроны по дыхательной цепи ферментов через флавины, цитохромы, в том числе цитохром  $a_3$ , передаются на кислород. В ходе передачи электронов по дыхательной цепи ферментов выделяется большое количество энергии. Частично за счет этой энергии ион водорода активно переносится на наружную часть внутренней мембраны митохондрий, где создается избыток ионов водорода. Это, с одной стороны, обеспечивает отрицательный заряд внутренней мембраны митохондрий, а с другой, ион водорода поступает по специализированным каналам внутри митохондрии, активируя одновременно находящуюся здесь АТФ-синтетазу. Следствием этого является образование АТФ. Причем при передаче двух электронов образуются три молекулы АТФ. Таким образом, в ходе окисления кислородом органического субстрата образуется большое количество АТФ. Поэтому этот процесс был назван окислительным фосфорилированием.

Таблица 2.1

*Основные биологические процессы, требующие участия макроэргов*

Источники энергии	Основные макроэргические соединения	Основные биологические процессы, требующие участия макроэргов
Углеводы Жиры Белки	Аденозинтрифосфат Креатинфосфат Гуанинфосфат	Сокращение Расслабление Секреция Синтез Всасывание Образование потенциала покоя Размножение

Следовательно, самым важным процессом в клетке, приводящим к образованию основной массы АТФ, является окислительное фосфорилирование. Нарушение его — самая частая причина дефицита энергии в клетке.

Для того чтобы энергия АТФ использовалась для биологических процессов, необходимо наличие фермента АТФ-азы, под влиянием которого происходит гидролиз АТФ, и химическая энергия макроэргической связи используется для сокращения мышц, образования потенциала покоя, процессов — синтеза, секреции (табл. 2.1). Около 60—70 % энергии пищевых веществ используется для образования макроэргов. И только 30—40 % не используется для образования макроэргов и теряется из организма в виде теплоты. Такая теплота была названа «первичной». Кроме того, в ходе распада АТФ также выделяется энергия, которая получила название «вторичной» теплоты. Теряемая в окружающую среду теплота играет важную роль в поддержании постоянства температуры тела, т.е. в терморегуляции организма. Например, при сгорании 1 грамма глюкозы образуется 686 000 кал, из которых 456 000 используется для образования АТФ. В то же время в ходе гликолиза только около 24 000 кал используется для образования 2 мол. АТФ. Остальная энергия глюкозы, в связи с тем, что она не превращается в цикле Кребса, теряется безвозвратно.

### Этиология и патогенез нарушений биоэнергетики

Возможные причины, механизмы нарушения биоэнергетики и их последствия для клетки представлены в таблице 2.2 и на рис. 2.1.

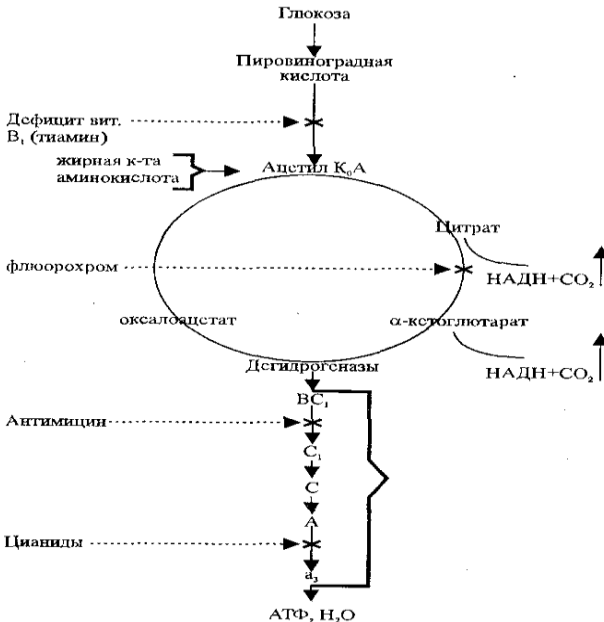


Рис. 2.1. Некоторые этапы нарушения биоэнергетики клетки

Наиболее часто нарушение биоэнергетики клетки наблюдается при гипоксии различного происхождения. При этом отсутствует субстрат, который является акцептором электронов ( $O_2$ ) и, как следствие, не образуется вода, не активируется АТФ-синтетаза и не образуется АТФ. При дефиците пищевых веществ — углеводов, жиров, белков также снижено образование АТФ.

Нарушение биоэнергетики клетки может быть обусловлено нарушением активности ферментов или на уровне дегидрогеназ под влиянием алкоголя, эфира, хлороформа, или же на уровне цитохромной системы при отравлении цианидами. В этих условиях практически полностью нарушается образование АТФ и первичной теплоты. Поэтому клетка и организм в целом погибают мгновенно. При повреждении мембран клетки и разрушении митохондрий в результате действия механических, физических и других факторов невозможно осуществление сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования. Поэтому образование АТФ и первичной теплоты нарушается.

При избыточной продукции тироксина, катехоламинов, действию токсинов бактерий, после введения в эксперименте 2-, 4-динитрофенола отмечается набухание митохондрий и повышение проницаемости их мембран. Вследствие этого ионы водорода, которые нагнетаются и накапливаются в пространстве между внешней и внутренней частью мембраны митохондрий, начинают поступать внутрь митохондрий не только через специализированные каналы, где находится и активизируется АТФ-синтетаза, а и в различные участки мембраны, где АТФ-синтетаза отсутствует. Поэтому интенсивно используется кислород на образование  $H_2O$ , уменьшается образование АТФ и увеличивается доля энергии, теряемой в окружающую среду (первичная теплота). Такой процесс получил название разобщения сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования (рис. 2.2)

Таблица 2.2

**Нарушения биоэнергетики клетки**

Причины	Механизмы	Последствия
1. Дефицит кислорода	Торможение окислительно-восстановительных процессов в клетке	Снижение количества АТФ и первичной теплоты
2. Дефицит углеводов жиров, белков	— " —	— " — " — " —
3. Дефицит тиамина (витамина В <sub>1</sub> )	Нарушение превращения пировата в ацетил-КоА	— " — " — " —
4. Алкоголь, хлороформ, эфир	Нарушение дегидрогеназ и процессов дегидрирования	— " — " — " —
5. Цианиды (синильная кислота, цианистый калий, антимицин А, ротенон)	Нарушение цитохромов, в том числе цитохромоксидазы	— " — " — " —
6. Механические, физические, химические, биологические	Повреждение мембран клетки и митохондрий, нарушения	Уменьшение образования АТФ



факторы, иммунологический конфликт	водно-электронного баланса, набухание митохондрий, разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования	
7. Тироксин, катехоламины, 2,4-динитрофенол, токсины бактерий	Набухание митохондрий, повышение дыхания и нарушение фосфорилирования	Снижение количества АТФ, увеличение первичной теплоты с возможным повышением температуры клетки и тела в целом
8. Дефицит АТФ-аз головок миозина, калия, натрия, кальция, магний-зависимой АТФ-азы мембраны клетки, вследствие ее блокады, например, при передозировке наперстянки	Невозможность использования АТФ в качестве энергетического субстрата	Нарушение биологических процессов в клетке.

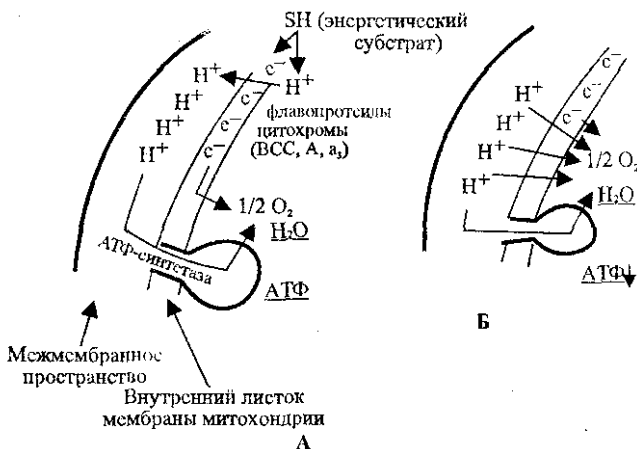


Рис. 2.2. Процесс сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования  
 А — в норме; Б — разобщена дыхания и окислительного фосфорилирования

Наконец, количество АТФ может быть достаточным, но вследствие дефицита АТФ-азы использование энергии макроэргических соединений будет нарушено.

Важнейшими последствиями дефицита АТФ является нарушение всех биологических процессов в клетке — сокращения и расслабления, синтеза, секреции, всасывания, электрогенеза. Невозможно также нормальное функционирование мембран клетки, она повреждается.

### **Компенсаторные реакции при дефиците энергетического субстрата и кислорода**

Клетки, как и организм в целом, являются саморегулирующимися системами. Поэтому при повреждении в целостном организме формируются компенсаторные реакции различного уровня (клеточного, органного, системного, организменного).

#### *Компенсаторные реакции при дефиците энергетического субстрата (белков, жиров, углеводов)*

Компенсация дефицита энергетического субстрата на уровне клетки проявляется в мобилизации из депо гликогена, жира, распаде белков. На системном уровне компенсаторные реакции реализуются через активацию симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем с образованием контринсулярных гормонов, под влиянием которых из жировых депо мобилизуется жир в виде жирных кислот и глицерина, из гликогена печени мобилизуется глюкоза. Одновременно с этим усиливается в печени и почках глюконеогенез. Во всех органах и тканях, за исключением печени, распадаются эндогенные белки. Таким образом, первоначально в крови, а затем и в клетках может возрастать количество энергетических субстратов (глюкозы, жирных кислот, аминокислот). Компенсация за счет мобилизации глюкозы и белков является непродолжительной. Например, глюкозы из гликогена печени хватает только на сутки. Только мобилизация жира и использование в качестве энергетического субстрата жирных кислот, чрезвычайно богатых энергией, является сравнительно долговременным компенсаторным механизмом.

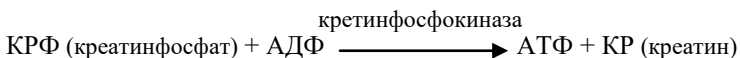
Именно поэтому при полном голодании (с приемом воды) человек может жить в течение 1,5—2 месяцев.

На уровне целостного организма компенсаторные реакции проявляются в виде ограничения движения, сужения круга интересов, за исключением важнейшего, поиска пищи, и то на начальных этапах голодания.

#### *Компенсаторные реакции при дефиците кислорода (гипоксия)*

Уменьшение (гипоксия) или полное отсутствие в клетке кислорода (аноксия), основного акцептора электронов с цитохромоксидазы, делает невозможным утилизацию энергии пищевых веществ и образование АТФ и первичной теплоты. В этом случае компенсация на уровне клетки может проявиться в виде усиления процессов анаэробного гликолиза. При этом из одной молекулы глюкозы в ходе гликолиза образуется пировиноградная, молочная кислота, а также 4 молекулы АТФ, из которых только 2 мол. АТФ могут использоваться для осуществления биологических процессов в клетке. В клетке возможна активация ферментов и захват кислорода при меньшей его концентрации в крови. Параллельно с этим увеличивается количество митохондрий в клетке. Кроме того, важное зна-

чение в образовании АТФ имеет активация креатинфосфокиназной реакции:



При хронической гипоксии на уровне клетки стимулируется генетический аппарат и синтетические процессы. С этим связано увеличение массы объема клетки (гипертрофия клетки). Поэтому на уровне органа это проявляется в виде его гипертрофии (гипертрофия сердца, легких, почек, сосудов).

На уровне органа компенсация дефицита кислорода может проявиться в виде артериальной гиперемии, при которой приток крови и кислорода к клетке возрастает.

На системном уровне наблюдается активация симпато-адреналовой системы с выбросом в кровь катехоламинов и, как следствие, — активация сердечно-сосудистой системы (увеличение МОК, ОПС, повышение системного артериального давления, ускорение кровотока в органе). Одновременно с этим учащается дыхание, что улучшает оксигенацию крови. На уровне целостного организма компенсаторная реакция при дефиците энергетических субстратов и кислорода проявляется в ограничении двигательной активности. При этом уменьшается и потребление кислорода и энергетических субстратов, благодаря чему происходит более экономное их расходование в клетках и организме в целом.

### **Повреждение мембраны клетки**

По современным представлениям мембрана клетки является сложным образованием, тесно связанным с цитоскелетом и микротрубочками плазмы, что придает ей определенную устойчивость. Клеточная мембрана состоит из двойного липидного слоя, в свою очередь образованного, главным образом, из фосфолипидов, особенно лецитина, с небольшим количеством холестерина и гликолипидов. Однако главными фосфолипидами мембран являются фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин. Концы головок липидных молекул положительно заряжены и растворимы в воде (гидрофильная часть), хвостовая часть головок незаряжена и нерастворима в воде (гидрофобная часть). Таким образом, головки, обращенные наружу клетки и внутрь, в цитоплазму, как бы купаются в воде, в то время как обращенные внутрь клеточной мембраны находятся в практически безводной среде.

В мембране клетки содержится также большое количество белков, одни из которых пронизывают билипидный слой мембраны полностью и служат своеобразными каналами, другие частично выступают наружу и внутрь мембраны, проникая в липидный слой также частично. В мембране клетки выделяют структурные белки; белки, которые выполняют функции насоса, активно транспортируя ионы через мембрану; белки, выполняющие функции пассивных каналов, которые открываются или закрываются в зависимости от конформации белка; белки-рецепторы, которые связываются с нейротрансмиттерами и гормонами, способствуя физиологическим изменениям в клетке; и, наконец, в мембране содержатся белки-ферменты, которые катализируют реакции на поверхности мембраны. Понятно, что содержание различных белков варьирует в различных клетках. Мембрана клетки представляет собой динамическую структуру и постоянно обновляется.

Считают, что выступающие наружу гликопротеиды выполняют функцию рецепторов мембраны, хотя в качестве рецепторов выступают не только гликопротеиды. Рецепторы представлены сотнями тысяч молекул. Специальные липидные мембраны окружают внутриклеточные органеллы и ядро.

Мембрана клетки является частично проницаемой, через нее свободно проходят вода, небольшие молекулы органических веществ. Через белковые каналы мембраны идет обмен ионами, аминокислотами, глюкозой, жирными кислотами. Если одни диффундируют свободно, то для других, например, ионов натрия, калия, магния, кальция, требуется энергия АТФ. Их перемещение между клеткой и средой осуществляется ионными насосами против градиента концентраций. Благодаря этому обеспечивается отрицательный заряд внутренней мембраны клетки и формируется потенциал покоя. Формирование отрицательного заряда внутреннего слоя мембраны связано во многом с активным выходом из клетки натрия и входом в цитоплазму калия. Причем распад (гидролиз) одной молекулы АТФ обеспечивает выход из клетки трех ионов натрия и поступления в цитоплазму двух ионов калия. Удаление большого количества положительных ионов из клетки обеспечивает отрицательный заряд (поляризацию) внутренней поверхности мембраны. Наружная поверхность заряжена положительно. Если выход из цитоплазмы положительных ионов значительно превалирует, отрицательный заряд внутренней поверхности мембраны увеличивается, и этот феномен получил название гиперполяризации. В составе клетки содержится небольшое количество ферментов различного функционального назначения. Мембраны внутри клеточных органелл и ядра также состоят из билипидного слоя. Однако состав их в зависимости от функционального назначения значительно отличается. Так, в мембране лизосом содержится большое количество ионов водорода. В этом заключен большой биологический смысл, т.к. активация таких ферментов, как кислые гидролазы, происходит в присутствии избытка протонов. В матриксе митохондрий относительно много ионов кальция, в то время как на внутренней части мембраны митохондрий относительно мало протонов (H<sup>+</sup>). Они активно образуются при действии дегидрогеназ в митохондриях и распаде НАДФН. Образующиеся протоны интенсивно нагнетаются в пространство между билипидным слоем мембраны. Проходя через специализированные каналы и активируя АТФ-синтетазу, они обеспечивают образование АТФ в результате сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования.

Повреждение мембраны клетки может происходить с участием следующих механизмов:

1. Разрыв клеточной мембраны при механическом повреждении. Такое повреждение может быть летальным с разрушением и других структур клетки или минимальным с повышением ее проницаемости и вовлечением других механизмов повреждения.

2. Повреждение мембраны протеолитическими ферментами, например, трипсином, протеолитическими ферментами системы комплемента (при цитолитическом типе аллергии).

3. При дефиците АТФ в результате расстройств энергетического обмена клетки, ибо при этом невозможно функционирование калий-, натрий-, кальций- насосов мембраны и активное поддержание отрица-

тельного заряда мембраны. Проницаемость мембраны клетки при этом повышается и, также как и в других случаях, в повреждение мембраны вовлекаются и иные механизмы (например, действие продуктов перекисного окисления липидов).

4. Повреждение мембраны может быть вызвано коагуляцией белков мембраны клетки, например, при действии кислот и щелочей, электрического тока, высокой температуры.

5. Передозировка наперстянки, используемой при лечении недостаточности сердца, нарушающей активность АТФ-азы, а следовательно, и перенос через мембрану ионов калия, натрия и кальция.

6. Наследственно-обусловленное нарушение синтеза компонентов цитоплазматической мембраны (например, акантоцитоз, при котором имеет место дефект синтеза бета-липопротеина). При этом меняются свойства мембраны, эритроциты приобретают звездчатый характер (акантоз). Позже имеет место нарушение мембран нервных клеток и сетчатки, что в конечном итоге ведет к гибели организма.

7. Наконец, в последнее время, особенно большое значение в механизме повреждения клетки придают действию продуктов свободно-радикального окисления, перекисного окисления липидов (ПОЛ). Рассмотрим этот механизм подробнее.

Так как процессы окисления (пероксидации) в клетке осуществляются постоянно, в ходе эволюции сформировался ряд механизмов, направленных на их подавление (антиоксидация). Вещества, с одной стороны, стимулирующие окислительные процессы, а с другой, подавляющие их, получили название про- и антиоксидантов. Как показано на рис. 2.3 для усиления окисления требуется наличие, с одной стороны, кислорода, а с другой — ряда прооксидантов: катехоламинов, витаминов А и D, НАДФН, липоевой кислоты.

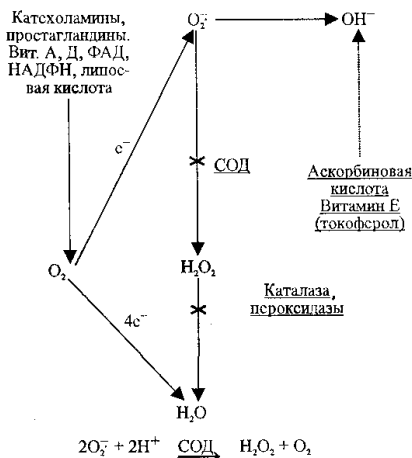


Рис. 2.3 Образование свободных радикалов и перекиси водорода. Основные этапы их инактивации (Ю.Э. Швинка)

Под влиянием вышеуказанных прооксидантов образуются такие высокохимическиактивные радикалы, как супероксид кислорода ( $O_2^-$ ) и гидроксил (ОН). С другой стороны, супероксид кислорода может превращаться в перекись водорода, а последняя также становится источником гидроксила.

Указанные выше радикалы кислорода и перекись водорода разрушаются с образованием сравнительно инертных в химическом отношении веществ. Как видно из рис. 2.3, супероксид кислорода в присутствии СОД (супероксиддисмутаза) и двух протонов превращается в перекись водорода и молекулу кислорода. Перекись водорода под влиянием каталазы и пероксидазы превращается в воду. Под влиянием аскорбиновой кислоты и токоферола дезактивируется гидроксил.

Если кислород присоединяет четыре электрона с дыхательных ферментов, то он способен в присутствии протонов превращаться в воду, что и происходит в норме в ходе тканевого дыхания.

Есть и некоторые другие механизмы компенсации, направленные на уменьшение содержания кислорода в клетке за счет более интенсивной его утилизации в ходе сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования. Это при обязательном участии таких тканевых витаминов, как А (ретинол), В<sub>2</sub> (рибофлавин).

В случае действия на организм избытка кислорода, ионизирующих излучений, стресса, поступления избытка витаминов А и D или высокоактивных акцепторов электронов типа НАДФН, липоевой кислоты и других образование свободных радикалов кислорода и перекиси водорода резко возрастает. Этот первый этап т.н. «кислородной инициации» является начальным в формировании каскада реакций, в результате которых и повреждается мембрана клетки. В результате действия продуктов кислородного этапа ПОЛ на органические и неорганические компоненты цитоплазмы, ядра, мембран образуются также их высокоактивные свободнорадикальные продукты.

Причем первоначально супероксид кислорода, гидроксил, перекись водорода, а также свободные радикалы органических и неорганических соединений взаимодействуют с белками и особенно фосфолипидами мембран, вызывая, с одной стороны, их повреждение, а с другой, образуются перекиси липидов, тоже очень высокоактивные в химическом отношении. Если количество их небольшое, они инактивируются под влиянием глутатионпероксидазы и каталазы.

Если концентрация липидных перекисей высокая, то это дополнительный фактор повреждения мембраны.

Таким образом, в результате действия свободных радикалов перекисей, в том числе липидов, нарушается структура белка клеточной мембраны, а следовательно, и ферментов, при этом нарушается целостность фосфолипидного двойного слоя с образованием каналов (кластеров).

В результате действия радикалов и перекисей, как сказано выше, нарушается функция ферментов мембраны клетки. Поэтому следует ожидать повреждения АТФ-азы, невозможность использования АТФ для поддержания водно-электролитного баланса. При повреждении аденилатциклазы полностью нарушается рецепторная функция мембран и т.д. Это ведет к нарушению рецепции и повышению проницаемости

мембран клетки, изменению водно-электролитного баланса, отечности не только самой клетки, но и внутриклеточных органелл — митохондрий, лизосом с далеко идущими последствиями, вплоть до лизиса клетки (некроза).

Жизнедеятельность клеток тесно связана с функционированием ее рецепторного аппарата, особенно мембранных рецепторов. Именно за счет взаимодействия с ними осуществляется регуляция функции клетки. Известно, что мембранные рецепторы являются гликопротеидами, часть рецепторов строго фиксирована, ибо связана с цитоскелетом клетки, другие достаточно подвижны и могут не только появляться над поверхностью мембраны клетки, но и полностью исчезать за счет погружения в мембрану. С рецепторами мембраны клетки взаимодействуют все гормоны (кроме тироксина и стероидов), биологически активные вещества, опиаты, лекарства и др.

Механизм такого взаимодействия заключается в том, что первоначально активируется фермент аденилатциклаза, что способствует образованию 3,5 цАМФ и цГМФ с последующей активацией протеинкиназ клетки, что способствует изменению биохимических и функциональных процессов в клетке. Это обычно проявляется в клетке в виде изменения мембранного потенциала, биосинтеза, сокращения, секреции, размножения, с другой стороны, образование в клетке кальмодулина ингибирует активность ферментов.

Нарушение рецепторного аппарата клетки является важнейшим механизмом повреждения. Так, в ходе прогрессии опухоли снижается количество мембранных рецепторов, что делает клетки нечувствительными к регулирующим, например, гормональным влияниям. Поэтому такие клетки приобретают злокачественные свойства (инфильтративность, метастазирование, нечувствительность к лечебным воздействиям).

Наличие рецепторов к патогенным факторам — важное условие повреждения. Так, сравнивая действие дифтерийного и столбнячного токсина у холоднокровных и теплокровных, было отмечено более выраженное повреждающее действие у теплокровных, особенно морских свинок. Такое различие патогенного действия вышеназванных токсинов связано с различием мембранной рецепции клеток.

Нарушение рецепторов, а, следовательно, и функции клетки может быть связано с избытком ионов, особенно водорода. При местной ацидемии невозможен сосудосуживающий эффект адреналина.

При врожденных изменениях рецепторов клеточных мембран такие клетки становятся нечувствительными к ряду регуляторных влияний. Например, задержка роста может быть связана с нечувствительностью диафизарных клеток трубчатых костей к соматотропину. Снижение чувствительности эпителия канальцев почек нарушает реабсорбцию воды в почках.

Изменение водно-электролитного баланса в клетке и повреждение генома клетки также являются важными механизмами повреждения. При повреждении клеток возможна компенсация на уровне клеток и органов, которая проявляется в виде регенерации, гипертрофии, гиперплазии и атрофии.

## Регенерация

**Регенерация** — это процесс восстановления повреждения. Этот процесс лежит в основе восстановления повреждения органелл и клеток. Поэтому в зависимости от уровня регенерации выделяют внутриклеточную и клеточную регенерацию.

При повреждении отдельной клетки хорошо восстанавливаются, например, митохондрии. Если же повреждаются многие клетки, то восстановление возможно за счет размножения клеток. Однако в ходе эволюции эта способность к размножению сформировалась неодинаково у различных клеток.

Механизмы регенерации связывают с нарушением контактного ингибирования снижением количества кейлонов в клетках и образованием специальных химических веществ — тремонов, стимулирующих размножение клеток. Кейлоны обычно вызывают ингибирование пролиферации. При повреждении клеток количество кейлонов в них уменьшается, и они приобретают способность к размножению.

Хорошо регенерируют эпителий, эндотелий сосудов, фибробласты, клетки костного мозга, лимфоидных узлов, костные клетки, надкостница, могут регенерировать печеночные клетки, клетки эндокринных желез, эпителий канальцев почек.

Ограниченная регенераторная способность характерна для миофибрилл клеток скелетных, гладких мышц.

Практически не регенерируют нервные клетки. Регенерация возможна, если повреждены аксоны нервной клетки (нервы), но этот процесс идет очень медленно. Такой вариант возможен, т.е. дистальный конец нерва (например, после травмы или перерезки) регенерирует. Если нейролема совмещена с отделом роста аксона в дистальном направлении, регенерация идет со скоростью 20 мм в неделю.

В связи с тем, что в поврежденном участке восстановление идет не за счет специализированных клеток, а за счет эпителиальных, эндотелиальных, фибробластов, восстановление часто идет с образованием соединительнотканного, а при повреждении нервных клеток — глиального рубца. Поэтому в мышцах, нервной ткани, да и в других органах восстановление (заживление) поврежденного участка происходит за счет формирования рубца.

## Гипертрофия и гиперплазия

**Гиперплазия** является составным элементом гипертрофии и характеризуется увеличением числа структурных элементов клетки, например, митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулума и т.д. **Гипертрофия** (*hyper* — *увеличение*, *trophe* — *питаю*) характеризуется не только увеличением внутриклеточных органелл, самой клетки, но и органа в целом. В зависимости от происхождения она подразделяется на физиологическую и патологическую. Физиологическая гипертрофия наблюдается у спортсменов (гипертрофия поперечно-полосатых мышц и сердца), беременных и рожениц (гипертрофия матки и молочных желез). Патологическая гипертрофия возникает при повреждении



клеток органа или увеличении функциональной нагрузки, например, гипертрофия сердца (при инфаркте миокарда), парного органа (удаление почки, легкого).

В основе механизма гипертрофии лежит дефицит энергии с последующей активацией генетического аппарата клетки. Вследствие этого усиливается синтез белка, возникает гиперплазия митохондрий и улучшение образования макроэргов, с дальнейшим усилением синтетических процессов в клетках органа.

**Атрофия** - это такой процесс в клетке, который характеризуется уменьшением размеров не только всех ее органелл, но и самой клетки, что обычно связано с недостатком питательных веществ, уменьшением функциональной нагрузки и регуляторных влияний. По происхождению она подразделяется на физиологическую и патологическую.

Физиологическая атрофия наблюдается с возрастом в различных тканях и органах человека (коже, слизистых, половых железах и т.д.). В условиях патологии атрофия наблюдается при голодании (в жировых и мышечных клетках), при периферическом (атрофическом) параличе, в периферических железах внутренней секреции при дефиците тиротропина, кортикотропина, гонадотропинов. Атрофия мышц развивается также при гиподинамии (например, она возможна у космонавтов) или у обездвиженных больных. Кроме того, она формируется при перерезке двигательного нерва (периферический паралич).

Таким образом, в классическом виде патологическая атрофия развивается при дефиците питательных веществ, ограничении движения, денервации, нарушении регуляции периферических желез. К этому следует добавить, что если атрофия может рассматриваться как компенсаторный процесс в выше указанных условиях на уровне клетки, то на органном, системном и организменном уровне она является фактором повреждения и вызывает серьезные расстройства.

Итак, в результате непосредственного действия повреждающего фактора или вовлечения вышеуказанных общих механизмов повреждения нарушается структура клетки. Основными морфологическими признаками повреждения являются: дистрофия, дисплазия, нарушение строения внутриклеточных органелл, некробиоз и некроз. Одновременно с этим меняется и функция клетки. Например, снижается фагоцитарная активность лейкоцитов, изменяется потенциал покоя и действия, что может проявляться изменением электрокардиограммы, миограммы, энцефалограммы и т.д.

**Дистрофия** (*dis — расстройство, trophe — питаю*) — процесс, возникающий в клетках и тканях, в основе которого лежит нарушение питания клеток, характеризуется количественными и качественными изменениями обменных процессов.

Основу дистрофии любого происхождения составляют расстройства регуляции питания (трофики) клетки. В зависимости от характера нарушения обмена выделяют следующие дистрофии: белковые, углеводные, жировые и минеральные. Дистрофические процессы могут происходить как в специализированных клеточных элементах паренхимы, так и в строме. В зависимости от распространенности дистрофии могут быть местными или системными.

*Белковая дистрофия* связана с избыточным накоплением белка в клетках или межклеточном веществе. Накопление белка в паренхиме может проявляться образованием зернистости, капель гиалина, вакуолей. В мезенхиме это проявляется слизистым отеком, фибриноидными изменениями, фибринолизом, накоплением гиалина и амилоида. Например, при амилоидной дистрофии, которая возникает при хроническом воспалении или моноклональной пролиферации плазматических клеток, при опухолях эндокринных желез с избыточной секрецией, например, кальцитонина, инсулина. Обычно в этих случаях могут накапливаться амилоид А или Л.

Поражаются, как правило, все ткани и органы, но особенно почки, желудочно-кишечный тракт и сердце. Причем амилоид накапливается вокруг капилляров и по ходу мышечных волокон, в базальной мембране канальцев почек. За счет механического давления возникает атрофия клеток (канальцев, кардиомиоцитов), повышается проницаемость капилляров. Вследствие этого в почках за счет повышенной проницаемости капилляров и нарушения реабсорбции с мочой теряется большое количество белка, в желудочно-кишечном тракте нарушается всасывание. Поэтому развивается диарея с потерей большого количества жидкости, питательных веществ и электролитов. В кардиомиоцитах происходит сморщивание и нарушение их сократительной способности. Таким образом, амилоидоз в свою очередь является важнейшим звеном дальнейшего повреждения клетки.

Смешанные формы белковых дистрофий связаны с накоплением таких сложных продуктов, как гемосидерин, меланин, билирубин, нуклеопротеин, гликопротеин. Такие дистрофии развиваются при гемолизе эритроцитов, желтухах, подагре. Например, меланин является пигментом и в норме обнаруживается в коже, радужной оболочке глаза, надпочечниках. Образуется он меланоцитами, захватывается эпителиальными клетками, и они становятся темнее.

Разрушается меланин меланофорами, которые фагоцитируют его. Накопление меланина в клетках может носить локальный характер, например, при опухолях типа меланомы или при беременности, когда появляются пигментные пятна на лице. Возможен генерализованный характер пигментации, например, при ультрафиолетовом облучении или первичной недостаточности надпочечников. Механизм таких системных изменений обусловлен избыточной секрецией меланотропина гипофиза, который стимулирует меланоциты.

*Жировая дистрофия* или липидоз. Характеризуется изменением количества нейтрального жира. Это, как правило, проявляется увеличением (ожирение) или уменьшением (исхудание, кахексия) количества жира не только в жировых депо, но и других органах. Местное истощение жировой ткани (липидистрофия) наблюдается в зоне подкожного введения инсулина, при атрофии органа.

Особенно часто нарушение липидного обмена, как и белкового, встречается в таких органах, как почки, сердце, печень. В старческом возрасте, при диабете, системном ожирении жировая дистрофия развивается в клетках эндотелия сосудов (атеросклероз, где липиды откладываются в интиме, образуя бляшку, которая подвергается фиброзу).

*Углеводная дистрофия* связана с нарушением обмена сложных углеводов типа поли-, мукополисахаридов, гликопротеидов.

В классическом варианте этот вид дистрофии связан с изменением количества такого полисахарида, как гликоген. Содержание его в клетках может увеличиваться при т.н. наследственных энзимопатиях, когда из-за нарушения образования ферментов (например, глюкозо-6-фосфатазы) гликоген откладывается в клетке, но не может быть мобилизован. Эти дистрофические изменения получили названия гликогенозов. Они, как правило, характеризуются резким увеличением печени и почек и снижением количества глюкозы в крови.

С другой стороны, при голодании, сахарном диабете содержание гликогена в клетках резко уменьшается. Содержание гликопротеидов в виде муцинов возрастает в клетке при недостатке гормонов щитовидной железы. Большое накопление муцинов ведет к слизистому отеку, одному из наиболее характерных проявлений микседемы.

*Минеральные дистрофии* связаны с нарушением обмена железа, меди, калия, кальция. Накопление в клетках этих минералов (железа, меди, калия, кальция) наблюдаем при гемосидерозе, гепатоцеребральной дистрофии, кальцинозе, кортикостероидной недостаточности.

Потеря кальция клетками костной ткани — основа остеопороза.

**Дисплазия** (dis — *расстройство*, plaseo — *образую*). Это такое нарушение клетки, в основе которого лежит нарушение ее генома, следствием которого является стойкое изменение структуры и функции клетки. На первый план выступает нарушение дифференцировки клетки. Поэтому как структура, так и функция такой клетки отличается от материнской. Дисплазия наиболее характерна для опухолевых клеток, которые в ходе опухолевой прогрессии (селекции) изменяют размеры, форму, количество органелл, активируются биохимические процессы. Такие клетки, размножаясь, способны инфильтрировать здоровые ткани и метастазировать. Нарушения внутриклеточных органелл могут проявляться в изменении их структуры, количества и, следовательно, их функциональной активности.

Некроз. В результате прямого действия разрушающего фактора на мембрану клетки или же при незначительном изменении ее проницаемости в первую очередь в клетку входят ионы натрия и кальция, вода, и она набухает. Набухание отмечается и со стороны внутриклеточных органелл с последующим разрывом их мембран, дезинтеграцией и гибелью клетки. Гибель части клеток органа или ткани в живом организме получила название некроза. При этом активированные ферменты и калий поступают в кровеносное русло и могут использоваться как диагностический тест.

Различают две разновидности некроза:

1. Коагуляционный.
2. Колликвационный.

Коагуляционный некроз связан с прекращением притока крови (инфаркт) и микроскопически характеризуется изменениями ядра типа кариолизиса или кариорексиса, цитоплазмы, которая вследствие коагуляции белка становится непрозрачной. В зависимости от характера нарушения кровообращения (ишемия или венозная гиперемия) инфаркт получил название ишемического или венозного (застойного).

Колликвационный некроз возникает в органах, содержащих большое количество жидкости, наличие которой способствует активации лизосомальных ферментов, которые лизируют компоненты клетки с полным нарушением ее структуры, в результате чего некротизированный участок подвергается размягчению. Классическим примером такого некроза является абсцесс, некроз кишечника, клеток мозга.

Если клетки после некроза подвергаются самоперевариванию под действием активированных ферментов, такой процесс получил название аутолиза. Они могут также резорбироваться под влиянием фагоцитарной активности лейкоцитов.

Осложнением некроза является гангрена, при которой некротизированный участок подвергается мумификации или воздействию микроорганизмов, вызывающих гниение. При этом в последнем случае образуются неприятно пахнущие газы, а участок гангрены становится черным вследствие распада гемоглобина. Гангрена обычно развивается на фоне нарушенного кровообращения, (например, при диабете на стопе; в кишечнике при его завороте или инвагинации). При инфицировании специальным организмом возникает газовая гангрена.

Если погибают только отдельные клетки, окруженные здоровыми, это явление получило название некробиоз. При этом за счет активных метаболических процессов в клетке возникает деструкция ядра, цитоплазмы и даже клеточная дезинтеграция. Рядом лежащие клетки фагоцитируют продукты распада. Это физиологический процесс, и поэтому воспаление не развивается. В условиях патологии такое явление наблюдается при атрофии и в опухолях.

## ГЛАВА 3. ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

### Влияние высокой и низкой температуры на организм

Выживание человека и животных возможно при значительных колебаниях внешней температуры. Однако выраженные изменения температуры внешней среды и, следовательно, тела выше или ниже критических пределов нарушают температурный гомеостаз клеток, тканей, органов и организма в целом, что может вести не только к нарушению их функции, но и к гибели.

Степень повреждения при этом определяется интенсивностью, продолжительностью, локализацией температурного воздействия, а также реактивностью организма.

#### *Действие низкой температуры*

Основными проявлениями повреждающего действия низкой температуры являются: отморожение, гипотермия и ее крайний вариант — замерзание, холодовой шок, переохлаждение. Причем отморожение является местным процессом, а все остальные системными, т.к. проявляются на уровне целостного организма.

**Отморожение.** Ему предшествует местная гипотермия, т.е. снижение температуры кожи или слизистых, при котором первоначально возникают такие сосудистые расстройства микроциркуляции, как спазм сосудов, замедление кровотока, агрегация форменных элементов, стаз. В связи с уменьшением доставки кислорода и питательных веществ к поврежденному участку и расстройством его температурного гомеостаза нарушается обмен веществ в клетках, накапливаются кислые продукты, биологически активные вещества. При длительном действии низкой температуры возможно замерзание воды в клетках с последующим их разрывом.

Клинически отморожение первоначально проявляется побледнением пораженного участка кожи или слизистых, а после прекращения действия низкой температуры появляются симптомы развивающегося воспаления.

В зависимости от интенсивности и глубины повреждения кожи выделяют три степени отморожения. Первая степень характеризуется повреждением только верхнего слоя дермы и клинически проявляется покраснением. Вторая степень характеризуется повреждением всего участка дермы, резким повышением экссудации из сосудов, накоплением экссудата с образованием пузырьков. Третья степень характеризуется не только некрозом клеток дермы, но и поражением клеточных элементов мышц, соединительной ткани, костей.

Отморожение обычно развивается в выступающих частях тела — пальцах рук и ног, кончиках ушей, носа, щеках, лбу и пр., т.е. там, где расстройства кровообращения, а вместе с этим и обменные нарушения в клетках, проявляются быстрее.

Способствуют отморожению не только низкая температура, но и такие факторы, как высокая влажность, сильный ветер, ограничение движений, истощение организма.

**Общая гипотермия.** Развивается при снижении температуры тела ниже 36 °С. В клинических условиях она возможна у обездвиженных больных в состоянии наркоза, при шоке, кровопотере, часто наблюдается у детей, особенно недоношенных, температурный гомеостаз которых несовершенен, а также при длительном действии низкой внешней температуры в сочетании с высокой влажностью, ветром, ограничением движений, сниженной реактивностью организма.

Формированию гипотермии предшествует мобилизация компенсаторных реакций. В связи с раздражением холодовых рецепторов кожи и слизистых, поток информации, поступающий в ЦНС, изменяет активность различных зон коры мозга и подкорковых образований. Это ведет к активации адаптационных систем организма - симпатoadrenalовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, щитовидной железы. Первоначально изменяются поведенческие реакции (человек уменьшает поверхность отдачи тепла — застегивает одежду, съезживается, уходит в помещение и т.д.). Одновременно с этим включаются физиологические механизмы компенсации: уменьшается частота дыхания, в связи с активацией симпато-адреналовой системы возникает спазм сосудов кожи, уменьшается кровоток, что ограничивает отдачу тепла в окружающую среду. В крови увеличивается количество глюкозы — основного энергетического субстрата. Это связано со стимуляцией процессов гликогенолиза и глюконеогенеза в печени и почках, под действием усиленного выброса в кровь контринсулярных гормонов — катехоламинов и глюкокортикоидов.

Если ограничения теплоотдачи недостаточно для поддержания температурного гомеостаза, включаются механизмы усиления теплопродукции. Появляется гусиная кожа, а затем и мышечная дрожь. Известно, что при мышечном сокращении выделяется большое количество тепла. Кроме того, за счет избытка тироксина, с одной стороны, усиливаются окислительно-восстановительные процессы, с образованием первичной теплоты, а с другой, под действием избытка катехоламинов и тироксина наблюдается набухание митохондрий с формированием разообщения сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования и также увеличение продукции первичной теплоты. Сочетается это обычно с потреблением большого количества кислорода. Если и эти процессы остаются недостаточными для обеспечения температурного гомеостаза, возможен распад АТФ до АДФ с выделением так называемой «вторичной теплоты».

Одновременно с этими изменениями за счет активации симпато-адреналовой системы отмечается увеличение системного артериального давления.

Если вышеописанные поведенческие, физиологические, биохимические компенсаторные реакции недостаточны для поддержания температурного гомеостаза, температура тела начинает снижаться и только в этом случае начинает формироваться гипотермия.

Уменьшается биоэлектрическая активность мозга, частота сердечных сокращений и МОК, нарушается проводимость, артериальное давление начинает снижаться. При температуре тела, равной 28 °С и ниже, возможно развитие фибрилляции сердца. Дыхание урежается, появляются периодические типы и остановка дыхания. В крови регистрируется гипогликемия. В зависимости от интенсивности снижения температуры тела выделяют следующие степени гипотермии:

1. Умеренную (температура тела снижается до 30 °С).
2. Среднюю (температура тела снижается до 25 °С).
3. Глубокую (температура тела меньше 24 °С).

При умеренной гипотермии снижается болевая чувствительность, что дало основание назвать это состояние холодовым наркозом.

В связи с угнетением биохимических процессов в клетке понижается и потребление кислорода и выделение углекислого газа (на 5—6 % при снижении температуры тела на 1 °С). Это явление наблюдается при глубокой гипотермии, на фоне выключения терморегуляторных реакций. Именно этот феномен лежит в основе использования гипотермии в медицине при хирургических операциях и в качестве важнейшего консерванта (в холодильных установках).

Важное значение придается расстройствам микроциркуляции и нарушениям обмена веществ в клетках и тканях, а также усилению аутоиммунных процессов.

Опасной для жизни человека является снижение температуры его тела до 24—25 °С. Это так называемый биологический нуль, т.е. та предельно допустимая низкая температура, при которой прекращается деятельность органов и организма в целом, но еще возможно восстановление нарушенных функций.

Крайним выражением гипотермии является замерзание, когда в клетках, тканях и органах образуются кристаллы льда. Основной причиной смерти при замерзании являются прекращение биологических процессов в клетках и необратимые изменения, прежде всего, в нервной системе.

**Переохлаждение.** Временное охлаждение отдельных участков тела (особенно дыхательных путей, ног, спины) или всего организма, вероятно, ведет к угнетению защитных механизмов организма (фагоцитоза, лизоцима, комплемента, иммунитета). Это создает благоприятные условия в организме для размножения микробов и вирусов, что лежит в основе появления так называемых простудных заболеваний. Известна их большая распространенность в холодное время года. Переохлаждение может наблюдаться и в жаркую погоду при приеме холодной воды, интенсивном ветре, при нахождении в холодном месте, особенно когда у человека наблюдается интенсивное потоотделение.

Переохлаждение способствует возникновению пневмонии, бронхита, нефрита, часто проявляется острыми респираторными заболеваниями, как правило, вирусной этиологии.

*Действие высокой температуры*

Патогенное действие высокой температуры проявляется при непосредственном контакте с тканями предметов, температура которых выше 45—46 °С или же при повышении температуры окружающего воздуха выше температуры тела, т.е. 33—34 °С.

Основными проявлениями патогенного действия высокой температуры являются: ожог, ожоговая болезнь, гипертермия. Ожог — это местный процесс, а гипертермия и ожоговая болезнь — это процессы организменного уровня.

Термический ожог — это повреждение ткани или органа в результате местного действия высокой температуры. Показано, что при температуре, равной 50 °С, повреждение эпидермиса кожи возникает через 10 минут, а при 70 °С — в течение 90 с. Гемолиз эритроцитов *in vitro* отмечен при 50 °С, а в организме — при повышении температуры крови до 42,5 °С.

Различают четыре степени ожога. Первая степень характеризуется покраснением и небольшой припухлостью обожженного участка. Вторая степень — повреждение дермы с образованием пузырей, заполненных серозным экссудатом. Третья степень — это некроз обожженного участка, а при четвертой наблюдается обугливание тканей.

При этом, если поверхность ожога будет больше 10—12 % площади тела, кроме местного процесса, развивается общий процесс, получивший название ожоговой болезни. Она включает несколько стадий: ожоговый шок, токсемия, ожоговая инфекция, ожоговое истощение и реконвалесценция.

**Формирование ожогового шока** связано с чрезмерной афферентацией за счет раздражения многочисленных рецепторов в месте обширного термического повреждения. За счет возбуждения симпатoadrenalовой системы и образования других прессорных факторов первоначально повышается системное артериальное давление. Однако в связи с образованием большого количества биологически активных веществ типа гистамина, кининов, простагландинов, депонирования крови, нарушения функции сердца и регуляции сосудистого тонуса артериальное давление снижается. Возникают метаболические нарушения. (Более детально патогенез шока см. в разделе «Шок»),

**Период токсемии** связан с накоплением и токсическим действием, с одной стороны, биологически активных веществ, с другой, продуктов распада белков вследствие усиления процессов протеолиза. Об этом свидетельствует следующее наблюдение: введение сыворотки обожженных собак интактным мышам вызывает их гибель. Если первоначально источником токсинов является обожженная ткань, то позже присоединяются токсины микроорганизмов, и болезнь переходит в следующую стадию.

**Период инфекции.** В связи с развитием вторичного иммунодефицита и слабости неспецифических факторов защиты (фагоцитоза, лизоцима, комплемента) в этот период наблюдается развитие инфекционных процессов типа воспаления и сепсиса.

**Период истощения.** Обусловлен, с одной стороны, усиленной мобилизацией эндогенных резервов: углеводов, жиров и белков, а с дру-



гой, — подавлением аппетита и нарушением процесса расщепления и всасывания пищевых веществ в ЖКТ.

**Период реконвалесценции** характеризуется постепенным восстановлением нарушенных функций.

**Гипертермия** или перегревание — это патологический процесс, основу которого составляет нарушение терморегуляции организма, сопровождающееся повышением температуры тела. По происхождению выделяют:

1. Эндогенное перегревание.
2. Экзогенное перегревание.

При эндогенном перегревании первичным звеном патогенеза является превалирование процесса теплопродукции за счет разобщения дыхания и окислительного фосфорилирования. В этом случае энергия пищевых веществ не аккумулируется в виде макроэргов, а усиливается процесс образования «первичной» теплоты, механизмы теплоотдачи не справляются с выделением ее из организма и температура тела повышается. Это наблюдается при избыточной продукции в организме тироксина, катехоламинов, а в экспериментальных условиях при введении 2-, 4-динитрофенола.

Экзогенное перегревание связано с ограничением теплоотдачи (например, очень теплая одежда, нередко в сочетании с физической работой) и наличием внешнего источника, температура которого выше температуры тела. В первом случае нарушается выделение «первичной» теплоты из организма, а во втором — тело человека становится акцептором тепла. Но в обоих случаях имеет место несостоятельность механизмов теплоотдачи даже при максимальном уровне их функционирования. В клинических условиях гипертермия возникает при повреждении гипоталамических центров в результате наркоза, кровоизлияния, опухоли, травмы, приеме избытка аспирина и др.

Способствуют перегреванию нарушения сердечно-сосудистой системы, высокая влажность, прием алкоголя, т.е. условия, при которых возникает изначальное перенапряжение компенсаторных реакций. В этих условиях срыв компенсаторных реакций произойдет раньше.

При опасности перегревания рефлекторно мобилизуются компенсаторные реакции организма. В первую очередь изменяются поведенческие реакции. Человек постарается увеличить теплоотдачу за счет усиления движения воздуха, снимет верхнюю одежду, расстегнет пуговицу на рубашке, уйдет в тень или прохладное место. Если поведенческих реакций недостаточно, включаются физиологические рефлекторные реакции типа расширения сосудов кожи, ускорения кровотока, повышения кровяного давления, учащения ритма сердца и дыхания, усиления потоотделения.

Только при недостаточности физиологических механизмов, когда, несмотря на значительное усиление теплоотдачи, они неспособны поддерживать температурный гомеостаз организма, температура тела начинает повышаться. Именно с этого момента формируется процесс гипертермии.

При повышении температуры тела, вследствие перенапряжения компенсаторных механизмов, регистрируется повышение системного

артериального давления, ударного и минутного объема сердца, наблюдается тахипное и тахикардия, гипергликемия, лейкоцитоз, увеличено потоотделение, которое постепенно приведет к выраженной гемоконцентрации. Одновременно нарастает возбуждение нервной и эндокринной систем. Важным патогенетическим фактором этой стадии перегревания является присоединение повышения теплопродукции вследствие функционирования органов и систем, а также активации обменных процессов под влиянием роста температуры тела.

При подъеме температуры до 39 °С, вследствие дефицита хлористого натрия и воды, потоотделение может спонтанно прекращаться, что способствует дальнейшему повышению температуры тела, ибо практически блокируется отдача тепла путем испарения пота. При достижении температуры тела у взрослых 41 °С, а у детей и ослабленных больных и при меньшей температуре, возникает тепловой удар. Основными клиническими проявлениями его являются потеря сознания, звон в ушах, галлюцинации, судороги, кома. Считают, что это связано с прямым повреждающим действием высокой температуры на клетки мозга, расстройствами кислотно-основного и водно-электролитного баланса.

В тяжелых случаях возможна гибель человека. Летальный исход является следствием очень быстрого, практически катастрофического нарушения сердечно-сосудистой системы и падения артериального давления. При вскрытии людей, погибших от гипертермии, обнаруживается полнокровие сосудов мозга и кровоизлияния различного размера и локализации.

Учитывая, что в основе перегревания лежит неспособность физиологических механизмов теплоотдачи поддержать нормальную температуру тела, назначают наружное охлаждение или гипотермические средства. Последние, снижая обмен веществ, понижают образование «первичной» теплоты.

### **Действие механической травмы**

Разрушение клеток и тканей возможно при действии механических факторов различного характера (удар, разрез, ссадина, укол, разможнение, разрыв, повреждение пулей, осколком и т.д.). Имеется определенная зависимость тяжести травмы от характера повреждающего фактора, его силы, продолжительности действия, локализации, возраста и реактивности организма, наличия патологических процессов, состояния иммунитета, нервной и эндокринной систем. Основными проявлениями патогенного действия механической травмы являются кровотечение, воспаление, а при действии чрезвычайно сильных механических факторов — травматический шок.

### **Влияние измененного атмосферного давления на организм**

Атмосферное давление на уровне моря равно 760 мм рт. ст. При изменении погодных условий, высоты пребывания человека, а также определенных производственных условий атмосферное давление изменяется, и это сказывается на функции органов и систем организма. Причем эти изменения могут быть как в сторону увеличения, так и умень-

шения. Особенно чувствительны к небольшому изменению атмосферного давления и магнитным бурям больные с нарушениями сердечно-сосудистой системы (гипер-, гипотензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт), недостаточностью ангиоцицептивной системы. У них отмечена повышенная активность симпато-адреналовой системы, системы свертывания крови, угнетения фибринолиза.

Поэтому в условиях изменения атмосферного давления могут наблюдаться головные боли, усиливаются боли в сердце, слабость, развиваются гипер- или гипотонические кризы.

Более значительные сдвиги атмосферного давления определяют формирование специфических клинических проявлений, которые во многом зависят от направленности изменений атмосферного давления, скорости изменения и продолжительности его действия. Причем организм человека и животных более устойчив к повышенному, нежели к пониженному атмосферному давлению.

### *Влияние пониженного атмосферного давления*

Как показал еще в прошлом веке французский ученый Бэр, формирование всех симптомов при понижении атмосферного давления связано с дефицитом кислорода в тканях, т.е. гипоксией. Например, при подъеме на высоту или имитации эффекта высокогорья в барокамере дефицит кислорода является первичным стрессовым фактором для организма, в результате чего происходит активация нервной и других адаптивных систем организма типа симпато-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, щитовидной железы, с последующим нарушением обмена веществ в тканях. Поэтому будут наблюдаться тахикардия и тахипноэ, увеличение системного артериального давления и давления в малом круге кровообращения, бледность кожных покровов и слизистых, нарушения нервной системы первоначально с явлениями возбуждения (эйфория), а в последующем торможения, ограничения движения. Возможно развитие отека легких и мозга. В связи с тахипноэ формируется газовый алкалоз и гипокалиемия.

При длительном действии пониженного давления возможны такие долговременные компенсаторные реакции, как увеличение количества митохондрий и их размеров, количества альвеол, активация ферментов тканевого дыхания, увеличение количества эритроцитов и гемоглобина, возможна гипертрофия сердца. Однако в связи с нарушением питания развиваются дистрофические процессы. В легких развивается пневмония или гиалиноз.

При быстром подъеме на высоту (например, на самолете) объем воздуха в полостях, обычно сообщающихся с окружающим воздухом, увеличивается, и это может приводить к его механическому давлению на окружающие ткани, нарушению в них кровотока и проявляться болью (например, в области уха или гайморовой полости).

При быстром подъеме на различную высоту резко изменяется величина атмосферного давления. Так, на высоте 16 000 м атмосферное давление снижается до 80 мм рт. ст. Сознание теряется через 20 с, а гильель наступает через 4—5 минут.

На высоте 19 200 м атмосферное давление снижается до 47 мм рт. ст. В крови и ткани образуется большое количество газовых пузырьков (закипание крови). Гибель практически мгновенна как вследствие гипоксии, так и эмболии сосудов жизненно-важных органов.

При медленном снижении атмосферного давления (подъем в горы) или нахождении на высоте в течение 8—24 часов и более развивается «горная» болезнь, которая проявляется головной болью, бессонницей, раздражительностью, тошнотой, рвотой. Обнаруживается отечность мозга и легких. Эти симптомы проявляются на высоте 2 500 м и усиливаются при физической работе. В то же время при длительной адаптации к горным условиям в связи с формированием компенсаторных реакций жизнь человека возможна и на больших высотах. Так, в Гималаях и Андах имеются поселения людей на высоте до 5 500 м.

### *Влияние повышенного атмосферного давления*

С повышенным атмосферным давлением связана деятельность кессонных рабочих, водолазов, аквалангистов. Патогенный эффект при этих работах определяется не самим повышением атмосферного давления, а резким перепадом давления от высокого к нормальному (при нарушении инструкции декомпрессии или подъеме при глубоководных работах, у пилотов и космонавтов в случае разгерметизации кабины летательного аппарата). В этом случае нормальное атмосферное давление практически становится нулевым. Формируется симптоматика кессонной болезни.

Патогенез кессонной болезни обусловлен следующим. При нормальном атмосферном давлении и при его повышении в крови и тканях (особенно в жировой и липидах мозга) растворяется определенное количество газов, особенно азота. При медленном подъеме водолаза или медленной декомпрессии в кессоне растворенный в крови газ постепенно, без образования пузырьков, удаляется через легкие.

В случае же быстрой декомпрессии (будет ли это водолаз, пилот или космонавт) начинается интенсивное образование пузырьков азота. При образовании их в крови возникают множественные газовые эмболии, а в тканях газовые пузырьки оказывают механическое давление на окружающие клетки и ткани. Симптоматика в зависимости от локализации эмболии самая разнообразная, нередко с серьезными нарушениями функций органов и систем и гибелью организма.

Важнейшим принципом лечения является срочное помещение больного в барокамеру, подъем давления в ней до того уровня, при котором находился пострадавший, с последующим медленным снижением до нормального (в соответствии с инструкцией по декомпрессии).

### **Действие электрического тока**

Человек встречается с повреждающим действием переменного, постоянного электрического тока, атмосферного (молнии), высоко-

вольтных линий электропередач. Электротравма составляет 2,5 % всех травм.

В целом интенсивность повреждения зависит от вида тока и его параметров, путей прохождения и реактивности организма.

Так, атмосферное электричество (молнии) имеет напряжение, исчисляемое миллионами вольт, и поэтому повреждение обычно ведет к смерти. Повреждающее действие постоянного тока связано с явлениями электролиза и накоплением на полюсах продуктов, обладающих кислотными и основными свойствами. При местном действии это проявляется в виде коагуляции (коагуляционный и колликвационный некроз). На месте повреждения формируется химический ожог. Это так называемое электрохимическое действие электрического тока.

В промышленности и в быту человек чаще встречается с повреждающим действием переменного тока. При этом поражающий эффект зависит от ряда его параметров (напряжения, силы и частоты тока) и продолжительности повреждающего воздействия.

В основе повреждения лежит нарушение упорядоченного движения электронов в атомах. Это делает понятным расстройство заряда мембраны клетки, функции синтеза и генерации макроэргов. Кроме того, вследствие возбуж-

дения рецепторного аппарата важное значение в патогенезе электротравмы принадлежит рефлекторным реакциям и нарушениям функции нервной и эндокринной систем.

Известно, что электрический ток с напряжением 30—35 вольт является безопасным для человека. Электрический ток с напряжением 127—220 вольт и выше опасен для жизни, т.к. может вызвать летальный исход. Чем больше сила и время действия, тем больше повреждение: при токе силой 1 мА имеет место раздражающий эффект, 15 мА — судорожный и 100 мА — смертельный эффект. Известно, что переменный ток характеризуется частотой 50—60 Гц. Это наиболее опасная частота. При уменьшении ее повреждающее действие тока снижается.

Важное значение в исходе электротравмы имеет направление или путь прохождения тока. Наиболее опасные пути прохождения тока — через сердце и головной мозг. При прохождении электрического тока через сердце развивается фибрилляция или остановка сердца, а через головной мозг — остановка дыхания или сердца, вследствие поражения клеток жизненно важных центров — дыхания и сосудодвигательного.

Реактивность организма оказывает существенное влияние на исход электротравмы, что во многом определяется снижением его чувствительности и мобилизацией компенсаторно-защитных реакций. Показано уменьшение повреждающих эффектов электрического тока в состоянии сна, наркоза или резкого возбуждения. Наоборот, при недостаточности надпочечников, гиперфункции щитовидной железы, тимико-лимфатическом синдроме, перегревании, заболеваниях сердечно-сосудистой системы и других заболеваниях, а также голодании усиливается повреждающее действие электрического тока. Увеличивают повреждающее действие электрического тока высокая влажность и температура окружающей среды, усиленное потоотделение, уменьшение атмосферного давления.

## Основные феномены повреждения электрическим током

Выделяют общее и местное действие. Общее действие переменного тока проявляется в генерализованном спазме поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, вследствие чего первоначально повышается системное артериальное давление, происходит непроизвольное мочевыделение и дефекация, сопровождающиеся судорогами, остановкой дыхания в фазе максимального выдоха. Вследствие спазма дыхательной мускулатуры и нарушения движения грудной клетки, остановки дыхания в фазе максимального выдоха человек не может позвать на помощь. Важным общим проявлением является боль, носящая крайне мучительный характер. Однако в месте вхождения и выхода тока развивается анестезия, которая, как считают, снижает повреждающий эффект. В связи с развитием фибрилляции или остановки сердца системное артериальное давление снижается. Как ни при каком другом патогенном воздействии, электротравма часто заканчивается развитием клинической смерти, т.е. обменные процессы могут продолжаться. В этих условиях исключительно большое значение имеют мероприятия, направленные на восстановление дыхания и ритма сердца, что может быть достигнуто проведением искусственного дыхания. Местное действие электрического тока проявляется в виде ожога (знаки тока). Как правило, это наблюдается в локальном эффекте или в месте входа и выхода тока. Особенностью их является нарушение чувствительности. Это связано с тем, что при прохождении тока образуется Джоулева теплота. Поэтому такой ожог носит характер термического. В костной ткани в результате теплового расплавления кости и удаления фосфата кальция образуются пустоты, получившие название «жемчужные бусы».

В ряде случаев возможен механический отрыв частей тела (пальцев, кистей, конечностей), разрывы мышц, трещины костей. Как правило, это наблюдается при поражении током высокого напряжения, при котором в результате мгновенного образования большого количества тепла и механической энергии возникает эффект взрыва, а повышенное давление воздуха отбрасывает человека в сторону (К.А. Ажибаев). По интенсивности электротравмы выделяют 4 степени ее: первая — судорожное сокращение мышц, без потери сознания; вторая — судорожное сокращение мышц с потерей сознания; третья — потеря сознания, нарушение функций сердечно-сосудистой системы или дыхания; четвертая — клиническая смерть.

Таким образом, повреждающее действие электрического тока связано с рядом его эффектов — электрохимическим, электротермическим и электромеханическим. После электротравмы больные жалуются на слабость, ощущение тяжести. Объективно отмечается угнетение сознания или повышенное возбуждение.

Линии высоковольтных передач (ЛЭП) создают электрическое поле, достигающее нередко десятков киловольт/м<sup>2</sup>. Изменяя движение заряженных частиц в атомах, они оказывают неблагоприятное влияние на функцию клеток и организма в целом. Показано, что даже профессионалы, осуществляющие ремонт ЛЭП, могут находиться в зоне дей-

ствия ее электрического поля ( $15 \text{ кВ/м}^2$ ) не более 1,5 часов в день, а при напряжении электрического поля  $20 \text{ кВ/м}^2$  — не более 10 мин. Допустимый уровень напряженности электрического поля в местах жилой застройки — не более  $1 \text{ кВ/м}^2$  (В.В. Энговатов).

## **Действие ионизирующих излучений на организм. Лучевая болезнь**

Ионизирующие излучения представляют собой потоки частиц и электромагнитных квантов, образующихся в результате радиоактивного распада или ядерных реакций. В медицинской практике чаще всего встречаются такие ионизирующие излучения, как рентгеновское, гамма-излучение, потоки электронов, протонов, альфа-частиц и нейтронов. Основной особенностью ионизирующих излучений является способность проникать в облучаемую среду и вызывать ионизацию. Хорошо известно, что ионизирующее излучение в дозе свыше 600 рентген вызывает гибель большинства млекопитающих и человека. Однако анализ тепловых эффектов, которые способны вызывать такие дозы ионизирующих излучений, показывает, что они сопровождаются образованием очень небольшого количества тепла, способного нагреть стакан воды всего лишь на  $0,25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Следовательно, действие ионизирующих излучений связано не с тепловыми эффектами, вследствие их незначительности, а с эффектами повреждения биологических структур. Как показывают современные исследования, повреждение биологических структур обусловлено не только прямыми эффектами ионизирующих излучений, но и множественными эффектами усиления повреждающего действия ионизирующего излучения, возникающего на различных уровнях (молекулярном, биохимическом, клеточном, тканевом и организменном).

Ионизирующее излучение обладает прямым и опосредованным (непрямым) действием на биологические структуры. Прямое действие заключается прежде всего в возбуждении атомов или молекул, суть которого заключается в изменении орбиты движения электрона на большую, хотя электроны и остаются под действием кулоновских сил. В результате перехода электронов на большую орбиту движения (более высокий энергетический уровень) происходит возбуждений атомов и молекул, как бы увеличение их объема, что, безусловно, изменяет функцию тех структур, в состав которых они входят.

Вторым важнейшим эффектом ионизирующих излучений является их способность образовывать в биологических структурах заряженные ионы, т.е. вызывать ионизацию. При этом под влиянием ионизирующих излучений осуществляется выбивание или прием атомами электронов. Причем если электрон обладает достаточной энергией, то он сам, действуя на атомы, может вызывать ионизацию. Взаимоотношения между ионизирующей и проникающей способностью ионизирующих частиц и электромагнитных квантов не являются однонаправленными (табл. 3.1).

Таблица 3.1

*Ионизирующие излучения их свойства и эффекты*

Вид ионизирующих излучений	Интенсивность ионизации	Проникающая способность
Альфа-частицы (ядра гелия)	Высокая	Доли мм
Бета-частицы (электроны)	Высокая, но меньше, чем у альфа-частиц	Не более 2 мм
Нейтроны	Высокая	Очень высокая
Рентгеновы лучи	Слабая	На многие сантиметры от поверхности облучения
Гамма-лучи	Слабая	На многие сантиметры от поверхности облучения

При проникновении квантов или частиц в биологический объект они постепенно теряют свою энергию на ионизацию, возбуждение, столкновение и поэтому проходят определенный путь. Показано, что ионизация на пути пробега совершается неравномерно. Она резко возрастает в конце пробега, составляя так называемый пик Брегга. Причем для тяжелых частиц (протонов, альфа-частиц, нейтронов) ионизация в конце пути по сравнению с начальным этапом выше в сотни раз. Этот эффект широко используется в медицине для лучевой терапии, ибо, изменяя энергию частиц, можно регулировать глубину наибольшего повреждения, например, злокачественных клеток, в определенном месте. Данный эффект находит широкое применение при лучевой терапии протонами.

В биологических объектах возможно образование различных ионов, но особенно большое значение приобретает радиолиз воды, т.е. образование радикалов типа  $H^+$  и  $OH^-$ . На важнейшее значение радиолиза воды указывает наблюдение, согласно которому при облучении высушенных продуктов и находящихся в растворах наибольший эффект наблюдается в последних.

Ионизирующее излучение обладает достаточно большой энергией, способной вызывать также нарушения внутримолекулярных связей, причем в участках, где эти связи наиболее слабые.

Внутримолекулярные разрывы могут носить как единичный, так и множественный характер. Разрыв внутримолекулярных связей ведет к нарушению биологических функций. Все вышеназванные эффекты можно рассматривать как физический путь усиления повреждающего действия ионизирующего излучения.

Опосредованное действие ионизирующего излучения в первую очередь связано с высокой реактогенностью различных ионов, особенно радикалов воды. Они способны, с одной стороны, взаимодействовать с различными молекулами, вызывая их повреждение, а с другой, вступая



в реакции с кислородом, образовывать перекиси, которые, участвуя в различных реакциях окисления, также вызывают повреждение различных молекул. Особенно необходимо указать на образование перекиси водорода, гиппероксида ( $H_2O_2$ ), а также атомарного кислорода.

В результате взаимодействия с ненасыщенными жирными кислотами образуются липидные радиотоксины, которые представлены в виде липидных перекисей, альдегидов, кетонов, эпоксидов. Они способны оказывать токсические и повреждающие эффекты на различные компоненты клетки, особенно ее мембрану. Кроме того, из тирозина, катехоламинов, триптофана, серотонина образуются так называемые хиноидные радиотоксины.

Таким образом, опосредованное действие ионизирующего излучения заключается в образовании химических веществ типа перекисей, липидных и хиноидных радиотоксинов, которые сами обладают высокой способностью повреждать различные структуры клетки. Следовательно, в результате прямых эффектов ионизирующего излучения, а также косвенных происходит повреждение нуклеиновых кислот, белков, липидов, нуклеопротеидов и других соединений. Учитывая, что липиды являются важнейшей составной частью клеточных мембран, ясно, что повреждение их ведет к повышению клеточной проницаемости. Следствием этого будут водно-электролитные расстройства, которые возникают в клетке, нарушение ряда органелл клетки, таких, как митохондрии, что ведет к дефициту энергетического обеспечения биологических процессов клетки, а также лизосом с выходом за пределы их мембран большого количества ферментов с последующей их активацией и последующими эффектами в виде лизиса клетки.

Опосредованные эффекты необходимо рассматривать как химический или биохимический механизм усиления повреждающих эффектов ионизирующей радиации.

Эффекты повреждения радиации могут, с одной стороны, усиливаться, а с другой, ослабляться под влиянием ряда механизмов. Усиление повреждения происходит в случае увеличения интенсивности обмена, интенсивности кровоснабжения и доставки кислорода, накопления предшественников радиотоксинов. С другой стороны, повреждающие эффекты могут ослабляться накоплением перехватчиков радиотоксинов, активацией ферментов, принимающих участие в репаративных процессах молекулы, и других факторов.

Исследования показывают, что биологические эффекты различных ионизирующих излучений неодинаковы. Например, нейтроны вызывают повреждающие эффекты в 10 раз больше, чем гамма-излучение, а электромагнитные кванты способны только вызывать возбуждение и ионизацию. Резко выраженные повреждающие эффекты нейтронов связаны с ядерными реакциями, где быстрые нейтроны за счет большой энергии выбивают протоны и ядра из сложных биологических молекул, а медленные нейтроны способны объединяться с атомами молекул, превращая их в радиоактивные элементы. В результате чего биологический объект (организм человека) может служить источником радиоактивности. Учитывая различия биологических эффектов

ионизирующего излучения, было введено понятие относительной биологической эффективности (ОБЭ).

Сравнение идет в этом случае с эффектами эталонного (рентгеновского излучения). Различия биологических эффектов ионизирующих излучений, таким образом, связаны с физикой прохождения их через биологический объект.

Таким образом, в связи с прямым повреждающим действием и эффектами физического, химического и биохимического повреждения ионизирующих излучений происходят нарушения различных структур клетки (мембран, внутриклеточных органелл, активности ферментов, особенно лизосомальных), возникает сложное расстройство структур и функций клеток.

Способность ионизирующих излучений вызывать повреждение облучаемых объектов получила название радиочувствительности. Устойчивость биологических объектов к повреждающему действию ионизирующих излучений называется радиорезистентностью. Радиочувствительность может проявляться на различных уровнях — клеточном, тканевом и органном, системном и организменном. Радиочувствительность на уровне клетки неодинакова для различных клеточных элементов. По степени убывания радиочувствительности и возрастания радиорезистентности все клеточные элементы можно расположить в следующем порядке: клетки лимфоидных узлов и костного мозга, эпителий половых желез, кишечника, эндотелий сосудов, мышечные, костные, хрящевые и нервные клетки.

Еще в 1906 году французские исследователи Бергонье и Трибандо установили зависимость радиочувствительности от интенсивности деления (митоза) и степени дифференцировки клетки. Причем **чем более интенсивно происходит деление, чем клетка менее дифференцирована, тем она более радиочувствительна, а следовательно, и радиопоражаема**. В соответствии с этим становится понятным, почему клетки костного мозга, лимфоидных узлов, эпителия кишечника, половых желез являются наиболее радиочувствительными, ибо они подвергаются интенсивному делению и обновлению.

Высокая чувствительность недифференцированных клеток к ионизирующему излучению послужила основанием для широкого использования ионизирующих излучений с целью лечения злокачественных опухолей.

Радиочувствительность клетки различна в зависимости от того, находится ли она в интерфазном состоянии или вступает в митотический цикл. Более чувствительна к повреждающим влияниям ионизирующего излучения клетка, находящаяся в митотическом делении. Причем чувствительность всех фаз митотического цикла — пресинтетической, синтетической, постсинтетической и митоза — значительно выше, чем у клетки, находящейся в немитотическом цикле.

Самой радиочувствительной является фаза митоза, ибо в связи со сложными изменениями в клетке нарушаются процессы деления хромосом, а следовательно, генетического аппарата. Радиочувствительность клеток, находящихся в интерфазном состоянии, значительно ниже, чем делящихся. Радиочувствительность различных клеточных элементов,

находящихся в интерфазном состоянии, также неодинакова. Так, чтобы вызвать гибель неделящихся клеток крови, требуется значительно меньшая доза ионизирующего излучения, чем для нервных клеток, которые обычно не вступают в митотический цикл. При действии ионизирующих излучений на неделящиеся клетки происходит как бы «запоминание» повреждающих эффектов ионизирующих излучений, которые выявляются в случае, если клетки вступают затем в митотический цикл, причем такие клетки могут погибать как в первом, так и в последующих митотических циклах. Указанные изменения объясняют такие последствия ионизирующих излучений для целостного организма, как укорочение длительности жизни, раннее старение, возможность развития опухолей в ранее облученном организме.

Биологические эффекты ионизирующего излучения на уровне клетки проявляются в виде торможения митоза, интерфазной гибели клетки, мутационных изменений с последующим нарушением детородной функции или возникновением злокачественных клеток.

Указанные повреждения, возникающие на клеточном уровне, во многом определяют изменения на других уровнях: тканевом, органном, системном и организменном, хотя их ни в коей мере нельзя свести к сумме клеточных расстройств, ибо их строение и регуляция являются более сложными.

Так, на тканевом и органном уровне повреждающие эффекты ионизирующих излучений зависят от интенсивности метаболизма, концентрации кислорода, расстройств регуляции — нервных и эндокринных влияний.

Большое значение приобретают нарушения, возникающие на уровне различных систем организма. Особенно нарушается система иммунитета. Ибо в связи с наибольшей чувствительностью клеток костного мозга и лимфоидных узлов происходит опустошение костного мозга, уменьшение количества лимфоцитов. На этом фоне выявляются нарушения клеточной и гуморальной формы иммунитета, резко ослабляется фагоцитарная способность лейкоцитов. Таким образом, возникает явление вторичного иммунодефицита, для которого характерны ослабления как неспецифических факторов защиты (фагоцитоза, комплемента), так и иммунологических механизмов. Следствием таких изменений является развитие инфекционных процессов, вызываемых как патогенной, так и сапрофитной флорой, с явлениями резко выраженной интоксикации продуктами распада микроорганизмов, в т.ч. их всасывания из желудочно-кишечного тракта. Это нередко приводит к язвенно-некротическим изменениям, особенно в желудочно-кишечном тракте, и воспалению в других органах, особенно в легких. Присоединение инфекции и образование экзо- и эндогенных пирогенов служит причиной лихорадочной реакции различной интенсивности. Указанные изменения происходят на уровне системы иммунитета и резко усиливают и усложняют биологические эффекты ионизирующих излучений; их можно назвать иммунологическими механизмами усиления повреждающего действия ионизирующих излучений.

Второй важнейшей системой, нарушения которой значительно усиливает патогенный эффект ионизирующих излучений, является си-

стема гемостаза. Нарушения ее достаточно сложны и связаны с расстройствами основных гемостатических механизмов — тромбоцитарного, сосудистого и фибринового.

В результате угнетения, а в некоторых случаях опустошения костного мозга, возникает тромбоцитопения различной интенсивности, следствием которой являются нарушения первой фазы свертывания крови — образование протромбиназы. Одновременно с этим имеют место нарушения функций печени и снижение образования фибриногена, протромбина, проконвертина. В результате чего нарушается превращение фибриногена в фибрин, и таким образом страдает фибриновый механизм свертывания.

Не менее важное значение принадлежит, с одной стороны, повреждению эндотелия сосудов, с другой, повышению их проницаемости в результате образования биологически активных веществ (серотонина, простагландинов). Одновременно с этим имеет место активация противосвертывающей системы, особенно фибринолитической.

Таким образом, в результате нарушения тромбоцитарного, фибринового и сосудистого механизмов, активации фибринолиза возникает расстройство гемостаза, проявляющееся замедлением свертывания крови и возникновением кровоизлияний различной интенсивности, вплоть до формирования профузных кровотечений, которые нередко являются причиной гибели больных (тромбогеморрагический синдром).

Известно, что нервные клетки являются самыми радиорезистентными, но в то же время в ходе эволюции нервная система сформировалась и выполняет интегративную функцию, а также обеспечивает анализ и синтез изменений, происходящих в органах. Учитывая это, следует ожидать быстрых и ранних функциональных изменений со стороны нервной системы.

Действительно, исследованиями отечественных ученых, в частности М.Н. Ливанова, было показано, что уже через несколько минут после действия ионизирующих излучений на организм изменяется биоэлектрическая активность кожных, блуждающих, депрессорных, чревных нервов, а также коры мозга. Эти изменения свидетельствуют о рефлекторных влияниях как самих ионизирующих излучений, так и продуктов нарушенного обмена веществ и расстройств гомеостаза. Следствием подобных изменений являются возможные нарушения интегрирующего и регулирующего влияния нервной системы.

Наряду с нервной системой, значительным изменениям подвергается и эндокринная система. Первоначальное изменение характеризуется общими сдвигами, характерными для стресса, которые характеризуются первоначальной активацией симпатно-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем с последующим достаточно быстрым их истощением.

Указанные изменения со стороны нервной и эндокринной системы значительно усложняют биологические эффекты ионизирующих излучений и являются звеньями патогенеза лучевой болезни.

В результате действия ионизирующих излучений на организм человека и животных на уровне целостного организма формируется луче-

вая болезнь. В настоящее время выделяют несколько форм лучевой болезни (табл. 3.2).

Таблица 3.2

**Формы лучевой болезни**

Форма	Время гибели	Причины смерти	Доза
Костно-мозговая	2 – 4 недели	Аплазия костного мозга, присоединение инфекции, кровоточивость	500-1000 рад (5 – 10 Гр)
Кишечная	4 – 7 дней	Кишечный синдром, присоединение инфекции, лихорадка	1000-10 000 рад (10 – 100 Гр)
Церебральная	Первые часы, сутки	Нарушение функций нервной системы	свыше 10 000 рад (100 – 150 Гр)
	Гибель мгновенная под лучом	Денатурация и инактивация нервных клеток	свыше 1 000 000 рад (1 кГр)

Один грей определяется как доза любой формы радиации, вызывающая поглощение одного джоуля тепла на кг поглощающего объекта.

1 грей равен 100 рад. Единицей измерения активности радиоактивных веществ является кюри. 1 кюри равен  $3,7 \times 10^{10}$  беккерелей. Это значит, за 1 сек происходит  $3,7 \times 10^{10}$  распадов.

Повреждающее действие ионизирующих излучений и развитие лучевой болезни зависит от дозы облучения, времени действия, размеров облучаемой поверхности, ее локализации и реактивности организма.

Характерной особенностью зависимостью биологического эффекта от дозы лучевого воздействия, которую обычно называют «зависимость доза — эффект», является очень широкий дозовый диапазон. К естественному уровню ионизирующей радиации животный организм адаптировался в процессе эволюции. Предельно допустимой дозой для лиц, подвергающихся по роду своей деятельности лучевым воздействиям, является по существующему санитарному законодательству доза в 5 рентген (Р) за год.

При более или менее значительном повышении предельно допустимого уровня приспособительные возможности организма становятся недостаточными, в результате чего развиваются патологические состояния. В этом диапазоне лучевых воздействий имеется уровень доз, который принято называть уровнем, или дозами риска. В качестве дозы риска при однократном облучении всего организма принято считать 25 Р. В результате действия таких доз возникают патологические изменения, вполне совместимые с жизнью.

Наконец, лучевые воздействия, превышающие при однократном облучении 100 Р и выше, способны вызывать у млекопитающих тяжелый патологический процесс — лучевую болезнь. К этой категории изменений относятся и разнообразные лучевые поражения, возникающие в результате локальных облучений в больших дозах.

Так, при лучевой терапии злокачественных опухолей больному дается большая доза, измеряемая тысячами рентген. При этом в тканях,

окружающих опухоль, и на облучаемом участке кожи могут развиваться лучевые поражения. Опасность возникновения тяжелых лучевых поражений ограничивает лечебные возможности лучевой терапии. В значительной степени искусство врача-радиотерапевта заключается в умении не допустить их развития.

К этой категории лучевых изменений следует отнести и так называемые отдаленные последствия лучевых воздействий, развивающиеся через некоторое время, иногда спустя много лет после облучения. Среди них наибольшую опасность представляют злокачественные опухоли, возникающие нередко через 5—10 лет и более после облучения. Не менее серьезны генетические изменения, наследуемые потомками облученных, а также такие поздние эффекты, как сокращение продолжительности жизни, раннее старение, снижение устойчивости к неблагоприятным воздействиям, в том числе и инфекционным, расстройства сексуальной функции.

Таким образом, предельно допустимый уровень в 20—50 раз превышает уровень естественной радиации. Для получения дозы, вызывающей развитие лучевой болезни, необходимо в 100—500 тысяч раз превысить суточную дозу, получаемую человеком от естественных источников ионизирующей радиации.

Принято считать для человека дозу в 300—400 Р при однократном облучении всего тела полудетальной, т.е. вызывающей гибель 50 % облученных, и дозу 600—700 Р абсолютно смертельной, когда погибают все облученные.

В опытах на собаках при действии рентгеновых лучей в дозе 400Р отмечается гибель 50 % облученных животных через 18—20 дней. Если доза облучения увеличивается до 500 Р, смертельные исходы наблюдаются в 73 % случаев, а продолжительность жизни сокращается до 15 дней. При дозе облучения 600 Р погибает 96,6 % животных через 14 дней, и, наконец, если доза облучения достигает 800 Р, то в этом случае гибнут все животные примерно через 12—14 дней после воздействия.

Биологический эффект зависит не только от дозы, но также и от других условий лучевого воздействия. Среди них важнейшим является распределение величины лучевого воздействия, т.е. дозы во времени и пространстве, при этом под последним понимается объем облучаемой части организма. Увеличение времени лучевого воздействия при неизменной дозе, как правило, приводит к снижению биологической активности ионизирующей радиации.

Действительно, люди, подвергающиеся в профессиональных условиях лучевым воздействиям, за 30 лет своей деятельности могут получить без сколько-нибудь серьезных нарушений в состоянии здоровья около 150 Р. Такая доза, полученная однократно, неизбежно вызовет развитие лучевой болезни.

Весьма существенна зависимость биологического эффекта от пространственного распределения лучевого воздействия. Общей характеристикой в этом отношении является правило: чем меньше поверхность облучаемой ткани, тем соответственно меньше биологический эффект.

Так, доза 600 Р при общем облучении является абсолютно смертельной для человека. В то же время при проведении радиотерапии такие дозы дают за один сеанс, накапливая за весь курс лечения тысячи, а иногда и 10—15 тысяч рентген, т.к. при этом облучению подвергаются относительно небольшие участки тела.

При проведении рентгенодиагностических процедур в особо сложных для диагностики случаях доза иногда достигает десятков и даже сотен рентген. Однако из-за локальности воздействия такое облучение не приносит пациенту существенного вреда. Классическая лучевая болезнь развивается, как правило, при облучении практически всей поверхности тела или области живота. Это, однако, не следует понимать так, что лучевая болезнь не проявляется при облучении других областей тела или даже отдельных органов.

Биологический эффект зависит не только от величины лучевого воздействия, т.е. дозы, временного и пространственного ее распределения, но также от состояния и особенностей самого организма.

Первой по значению в этом отношении является характеристика способности организма отвечать на лучевое раздражение, т.е. его реактивность к действию ионизирующей радиации. Как уже говорилось ранее, способность организма реагировать на лучевое воздействие принято называть его радиочувствительностью; она зависит от вида животных, возраста, пола, а также от действия факторов нелучевой природы, влияющих на его реактивность.

Для сравнения радиочувствительности различных видов животных удобно воспользоваться одной из ее характеристик — радиостойкостью, т.е. способностью организма противостоять повреждающему действию ионизирующей радиации. Обычно пользуются при этом полулетальной дозой.

Радиостойкость наиболее высока у низших организмов. Так, найдены микроорганизмы в воде контуров реакторов, где дозы достигают сотен тысяч и миллионов рентген. Чем более высоко организован организм, тем, как правило, ниже его радиостойкость. Среди млекопитающих отмечается такая же тенденция (табл. 3.3). По некоторым современным данным за полулетальную дозу для человека можно принять 285 Р.

Таблица 3.3

*Величина полулетальной дозы для различных видов животных  
(в рентгенах)*

Амеба — 100 000	Осел — 650	Свинья — 430
Улитка — 20 000	Крыса — 600	Собака — 400
Хомяк — 900	Мышь — 550	Морская свинка — 400
Кролик — 800	Обезьяна — 550	Козел — 350

Оказалось, что наиболее радиочувствительным периодом жизни является эмбриональный, наиболее радиостойчивым — период зрелости. К старости радиочувствительность повышается. При многих заболеваниях, когда ослаблены приспособительные возможности организма, его радиочувствительность возрастает. Поэтому, согласно нашему сани-

тарному законодательству, к работе с источниками ионизирующей радиации допускаются только взрослые здоровые люди.

Результаты экспериментальных исследований позволяют признать несколько более высокую радиоустойчивость женщин по сравнению с мужчинами. Однако в период беременности облучение может нанести вред развивающемуся плоду. Поэтому беременным женщинам запрещается работать в сфере действия источников ионизирующей радиации, не разрешается подвергать их рентгенодиагностическим исследованиям, если необходимость последних не вызывается тяжелым состоянием.

Изменение реактивности организма, как и следовало ожидать, проявляется в изменении его радиочувствительности. Наиболее простым примером может служить результат одновременного действия лучевых и нелучевых факторов. Такое комбинированное воздействие может иметь место при взрывах ядерных бомб, авариях и т.п. Ранения, шок, кровопотеря повышают радиочувствительность. В то же время тренированный организм с повышенной устойчивостью к неблагоприятным факторам оказывается и более радиоустойчивым.

Каковы же причины смерти человека и животных при развитии лучевой болезни?

Если действуют очень большие дозы — свыше 5000 рентген, то наблюдается гибель, как говорят, под лучом, т.е. в момент действия ионизирующих излучений. При облучении дозой 400—800 рентген гибель наступает через 12—20 дней. Причиной смерти в этом случае являются два фактора: кровотечения и присоединение инфекции, развитие сепсиса.

В зависимости от дозы облучения различают 4 степени острой костно-мозговой формы лучевой болезни.

Первая степень лучевой болезни — легкая — имеет место при облучении дозой 100—200 бэр (биологический эквивалент рентгена). За единицу дозы облучения — рентген — принимается такая поглощающая энергия, которая в 1 см<sup>3</sup> воздуха при нормальных условиях образует 2,08 млрд. пар ионов. Различные ионизирующие излучения, вызывая одинаковый ионизационный эффект, обладают неодинаковым биологическим действием. Поэтому для оценки биологической активности введено понятие о биологическом эквиваленте рентгена (бэр). Единица измерения «бэр» приблизительно равна 1 рентгену.

Вторая степень лучевой болезни — средней тяжести — наблюдается при облучении дозой 200—300 бэр.

Третья степень — крайне тяжелая — отмечается при облучении дозой 500 бэр.

Четвертая степень лучевой болезни протекает по типу шока, сопровождаясь падением кровяного давления, слабостью сердечной деятельности, неукротимой рвотой, потерей сознания. Гибель в этом случае наступает от остановки сердца.

В развитие лучевой реакции, как показали многочисленные радиобиологические исследования, вовлекаются практически все системы и органы. Наиболее радиочувствительными являются системы, обеспечивающие общие регуляторные функции — нервная и эндокринная, а также системы, имеющие большое значение в осуществлении общих



реакций, — система крови, сердечно-сосудистая. Высокой радиочувствительностью отличаются иммунокомпетентные органы.

**В зависимости от клинического течения острая лучевая болезнь разделяется на 4 периода:**

- 1 период — период первичных реакций на облучение;
- 2 период — скрытый;
- 3 период — период клинических проявлений;
- 4 период — исход.

Все 4 периода проявляются, как правило, при развитии лучевой болезни второй и третьей степени. Что касается четвертой степени, то для нее характерно отсутствие скрытого периода, в результате чего сразу после первичной реакции наступает период разгара клинических проявлений.

Лучевая болезнь легкой степени характеризуется удлинением второго периода до 2—3 недель и сглаженностью всех ее симптомов. В первом периоде при легкой степени лучевой болезни жалобы могут отсутствовать, тогда как для второй и третьей степени характерно нарушение сна, тошнота, рвота, возможно нарушение сознания, повышение температуры до 38—39 °С, причиной чего считается инфекция. В начальном периоде ведущую роль играют симптомы вегетативной дисфункции: вегетативно-сосудистые расстройства, гипотензия, тенденция к брадикардии, нарушение пиломоторной реакции и дермографизма, имеет место эмоциональная неустойчивость, снижение памяти, повышенная утомляемость.

Таким образом, уже первый период лучевой болезни сопровождается резко выраженными нарушениями функционального состояния нервной системы. Считают, что особенностью этого симптомокомплекса является сочетание функциональной недостаточности высших отделов нервной системы с расторможенностью и повышенной лабильностью вегетативных центров, главным образом гипоталамической области. Прослеживается прямая зависимость этих нарушений от дозы облучения. Чем выше полученная доза радиации, тем раньше проявляются мозговые симптомы. Так, при облучении дозой 7,5 Р/с (рентген/сек.), нарушения со стороны нервной системы проявляются в момент действия излучений. При дозе 0,36 Р/с реакция нервной системы на облучение отмечается значительно позже.

Изучение биоэлектрической активности головного мозга при локальном облучении определенных участков тела — конечностей, области живота в эксперименте, а также у больных с терапевтическими целями — позволило установить резко выраженную активацию корковых биопотенциалов с последующей депрессией и нормализацией энцефалограммы к концу первых суток.

Как в условиях преимущественного действия радиации на головной мозг, так и в случае, главным образом, рефлекторных влияний наступают сходные нарушения состояния высших корковых центров, главнейшими среди которых являются ослабление нервных процессов и развитии запредельного торможения. В формировании последнего М.Н. Ливанов решающее значение придает афферентной импульсации, значительно возрастающей сразу после воздействия радиации. Даль-

нейшее ослабление импульсации создает возможность восстановления корковой деятельности и уравнивания центрально-периферических отношений, но уже на новом более низком уровне. Эта фаза, видимо, соответствует периоду кажущегося благополучия в течении лучевой болезни. Однако это относительное благополучие возможно лишь при сниженном уровне афферентации и легко нарушается при любом повышении рефлекторного фона.

Формирующиеся при облучении адаптивные реакции в значительной мере зависят и от изменений деятельности желез внутренней секреции.

Параллельно с реакциями гипофизарно-адренкортикальной системы при действии на организм ионизирующих излучений отмечены существенные сдвиги со стороны симпато-адреналовой системы. Обобщая имеющиеся в литературе сведения по этому вопросу, можно прийти к заключению о том, что в ранние сроки после воздействия радиации имеет место активация симпато-адреналовой системы, причем при использовании больших доз облучения степень выраженности этой активации настолько велика, что мозговой слой надпочечников опустошается от огромных количеств депонированных в нем катехоламинов (В.И. Кандрор, В.И. Кулинский). Значение этих реакций при развитии лучевой болезни весьма велико, т.к. изменения в состоянии симпато-адреналовой системы существенно сказываются на метаболизме, вызывая сдвиги в углеводном обмене, клеточном делении и других сторонах жизнедеятельности, которые участвуют как в развитии лучевого синдрома, так и в репаративных процессах. Рядом авторов описано защитное действие адреналина при радиационном поражении, что связывается с развитием гипоксии тканей циркуляторного происхождения (Э.Я. Граевский), а также важной ролью катехоламинов в формировании цепи нейрогуморальных реакций вообще и при лучевых воздействиях в частности (В.И. Кандрор).

Необходимо отметить, что наблюдающиеся при лучевой болезни, сдвиги со стороны обмена веществ теснейшим образом связаны с изменениями нейрогормонального фона.

Развитие лучевой болезни сопровождается нарушениями всех видов обмена веществ.

Белковый обмен характеризуется интенсивным распадом тканевых белков, в результате чего азотистый баланс становится отрицательным. При этом происходит распад и таких жизненно важных элементов клетки, как РНК и ДНК. Характерно, что поддержание белкового питания жизненно важных органов (сердце, мозг) осуществляется за счет катаболизма, главным образом, мышечной и лимфоидной тканей, что, наряду с соображениями по этому поводу, позволяет связать наблюдающиеся при лучевой болезни изменения в белковом обмене с повышенной секрецией глюкокортикоидов. Удаляя надпочечники перед облучением, Бетц сумел в значительной мере предупредить распад белковых веществ и выведение азота из организма.

Белковые фракции сыворотки крови при действии радиации изменяются в сторону снижения альбуминов и возрастания количества глобулинов за счет альфа- и бета-глобулиновых фракций, причем адренал-

эктомия препятствует как снижению общего белка сыворотки крови, так и уменьшению альбумин-глобулинового коэффициента.

Углеводный обмен при лучевой болезни характеризуется резким увеличением такого суммарного показателя этого вида обмена, каким является уровень сахара в крови.

Таким образом, под влиянием радиации усиливаются процессы глюконеогенеза, т.е. образования углеводов (сахар крови, гликоген печени) из продуктов расщепления белка. Учитывая, что практически все ключевые реакции глюконеогенеза контролируются кортикостероидами, можно полагать, что указанные изменения углеводного обмена в значительной мере обусловлены повышенной секрецией этих гормонов. На более поздних стадиях лучевой болезни, в особенности при использовании больших доз облучения, гликонеообразовательная функция печени нарушается, усиливаются процессы гликогенолиза, поддерживающие высокий уровень сахара в крови. Вследствие нарушения окислительного превращения глюкозы и усиления гликолитических процессов в крови накапливаются большие количества молочной кислоты.

Одним из характерных симптомов лучевой болезни является жировая инфильтрация печени, развивающаяся как следствие грубых нарушений жирового обмена. Предварительная адrenaлэктомия предотвращает ожирение печени у облученных животных, и наоборот, подобное ожирение может быть вызвано повторным введением АКТГ и кортизона. С постоянством выявляется липемия, сопровождающаяся возрастанием в крови концентрации фосфолипидов и холестерина.

Сдвиги со стороны водно-солевого обмена при действии радиации проявляются в увеличении концентрации ионов натрия и хлора, снижении содержания ионов калия, повышении диуреза. По всей вероятности, эти нарушения связаны с изменениями со стороны секреции минералокортикоидов корой надпочечников и антидиуретического гормона ядрами гипоталамуса (А.А. Войткевич). Однако с увеличением дозы радиации и прогрессированием лучевой болезни признаки активации минералокортикоидной функции надпочечников сменяются ее недостаточностью, что ведет к так называемой водной интоксикации, т.е. к задержке диуреза.

Таким образом, сдвиги метаболизма при развитии лучевой болезни касаются всех видов обмена веществ и связаны с повреждением эндокринного равновесия, вызывающим изменения интенсивности и направленности ферментативных реакций, а отсюда — и нарушения обменных процессов (Л.С. Черкасова). Особая роль в этом отношении принадлежит гормонам коркового вещества надпочечников, с изменением деятельности которых можно связать такие кардинальные для радиационного поражения метаболические проявления, как массивный катаболизм белка, гипергликемия, жировая инфильтрация печени.

Нейроэндокринные сдвиги, наблюдающиеся в организме облученных, играют важную роль в происхождении циркуляторных расстройств. Результаты многочисленных исследований (П.Д. Горизонтов, А.В. Лебединский) свидетельствуют о том, что наиболее постоянным эффектом со стороны артериального давления при действии радиации является гипотензия. Последняя усугубляется в случае развития недостаточности гипофизарно-надпочечниковой системы, а также дефицита катехоламинов при истощении депо этих соединений.

К числу наиболее радиочувствительных систем организма относится также система крови.

Начальная реакция системы крови на облучение проявляется развитием нейтрофильного лейкоцитоза, лимфо- и эозинопенией. Со стороны лейкоцитарной формулы, как правило, регистрируется сдвиг влево, т.е. увеличение количества молодых форм лейкоцитов — палочкоядерных нейтрофилов, юных, вплоть до появления незрелых форм — миелоцитов и миелобластов.

Красная кровь характеризуется наличием признаков раздражения костного мозга с появлением значительного количества ретикулоцитов (молодые формы эритроцитов) и макроцитов, т.е. клеток большого диаметра (в норме последний равен 7—7,5 микрона). Наблюдается понижение осмотической резистентности эритроцитов, следствием чего является гемолиз.

Во втором периоде лучевой болезни, несмотря на отсутствие жалоб со стороны больного, сдвиги в системе крови прогрессируют. Лейкоцитоз в этом периоде может уже смениться лейкопенией.

Лейкоцитарная формула характеризуется сдвигом вправо, что проявляется дегенеративными изменениями в структуре лейкоцитов, наличием гигантских форм нейтрофилов с гиперсегментацией ядра, вакуолизацией, пикнозом, явлениями цитолиза.

В картине красной крови во втором периоде преобладают явления угнетения эритропоэза, в результате чего количество ретикулоцитов в периферической крови снижается вплоть до полного исчезновения. Средний диаметр эритроцитов уменьшается, развивается микроцитоз.

Длительность второго периода зависит от дозы облучения. Если последняя невелика (100—200 бэр), то продолжительность второго периода увеличивается до 2—3 недель; при лучевой болезни средней тяжести и тяжелой скрытый период укорачивается до 3—7 дней; если доза облучения очень большая, то он может вообще отсутствовать и после начального периода сразу наступает период выраженных клинических проявлений.

Во втором периоде лучевой болезни наблюдается резкое утяжеление тех симптомов, которые имели место уже в первом периоде. Температура достигает высоких цифр, а температурная кривая принимает гектический характер, что связано с присоединением инфекции и сепсиса в результате повышения проницаемости слизистых дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также угнетения иммунологической реактивности. Развиваются выраженные трофические нарушения, проявляющиеся выпадением волос, сухостью, шелушением и изъязвлением кожи и слизистых.

Помимо присоединения инфекции и нарушения трофики тканей, весьма характерна для третьего периода лучевой болезни кровоточивость. Причиной кровоточивости является, с одной стороны, замедление свертываемости крови, с другой — повышение проницаемости сосудов. Нарушение гемостаза зависит преимущественно от снижения количества вырабатываемого в печени протромбина и резкого уменьшения числа тромбоцитов вследствие поражения костного мозга. В повышении сосудистой проницаемости, по-видимому, важную роль играет активация гиалуронидазы. Эти изменения могут приводить к опасным для жизни кровотечениям.

Со стороны белой крови отмечается резко выраженная лейкопения, особенно лимфопения. Наряду с нарушением кроветворения наблюдается распад лейкоцитов, лизис их, дегенеративные изменения по типу сдвига лейкоцитарной формулы вправо.

Состояние красной крови характеризуется значительной анемией с полным исчезновением ретикулоцитов, снижением осмотической резистентности эритроцитов и явлениями гемолиза. В период разгара клинических проявлений завершается начавшийся на более ранних стадиях лучевой болезни процесс опустошения красного костного мозга. В миелограмме практически отсутствуют родоначальные клетки эритроидного, миелоидного и тромбоцитарного ряда, более зрелые клетки резко уменьшены в количестве и находятся в состоянии дегенерации. Нормобластический тип кроветворения может сменяться мегалобластическим, с появлением в периферической крови мегалобластов и мегалоцитов — патологических форм эритроцитов, которые в норме не встречаются.

Реакция сердечно-сосудистой системы на облучение находится в тесной связи с повреждением нейрогуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Немедленная реакция в виде кратковременного снижения артериального давления в начале лучевого воздействия, по-видимому, является следствием рефлекторных и гуморальных сдвигов в ответ на ионизирующее излучение.

Развитие так называемой лучевой гипотензии происходит на фоне повышения депрессорных и понижения прессорных рефлексов. Формирование стойкой гипотензии при лучевой болезни связывают с развитием торможения в основных вегетативных центрах, нарушением эндокринного равновесия, накоплением биологически активных веществ вазодилляторного действия, в том числе гистамина, кининов, простагландинов. Параллельно с этим можно наблюдать нарушения основных функций миокарда; дистрофические изменения в сердечной мышце сочетаются с нарушениями сократительных свойств актомиозина. В соответствии с этим у пораженных ионизирующим излучением выявляются различные варианты расстройств возбудимости, проводимости и сократительной функции сердца.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта при развитии лучевой болезни были зарегистрированы в большом проценте случаев как у людей после взрыва атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки, так и в эксперименте на животных. Первичная реакция на облучение, характеризующаяся тошнотой, рвотой, анорексией, диспептическими явлениями, не связывается с поражением желудочно-кишечного тракта, а рассматривается как один из компонентов общей рефлекторно-вегетативной реакции. У людей, а также экспериментальных животных, погибших по истечении первой недели после облучения, с постоянством наблюдались язвенно-некротические поражения в слизистой желудка, тонкого и толстого кишечника. Дистрофические и некробиотические изменения локализовались как в зоне обширных кровоизлияний, так и вне этих участков. Характерным признаком язвенного гастроэнтероколита у облученных является отсутствие лейкоцитарной реакции или слабая ее выраженность.

## ГЛАВА 4. РЕАКТИВНОСТЬ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

Развитие заболевания или патологического процесса зависит не только от этиологического фактора (его силы, продолжительности действия, интенсивности), но и свойств организма, т.е. его реактивности.

**Реактивность** — это способность организма отвечать на действии факторов внешней и внутренней среды комплексом защитно-приспособительных реакций.

Реактивность организма — это свойство целостного организма, а не отдельных его частей, ибо хорошо известно, что отдельные органы в целостном организме и вне организма реагируют различно на факторы среды. Например, облучение целостного организма в дозе 600 рентген, как правило, ведет к гибели 100 % людей. В то же самое время для того, чтобы вызвать гибель клеточных элементов, требуется значительно большая доза облучения. Сердце, изолированное от организма, и в целостном организме по-разному отвечает на действие катехоламинов. Изучая реакции органов и систем организма, исследователи могут на основании изменения нервной системы, функции сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем с определенной уверенностью судить о способности организма реагировать на соответствующее воздействие факторов среды. Реактивность организма следует оценивать применительно к определенному воздействию. Например, животные (медведи, сурки, тарабаганы) в состоянии зимней спячки слабее реагируют на действие инфекционных температурных и других факторов.

Мерой реактивности является резистентность. Она характеризует устойчивость организма к действию факторов среды. Сдвиги реактивности и резистентности не всегда имеют однонаправленный характер. Так, в вышеприведенном примере снижение реактивности зимнеспящих животных сопровождается повышением резистентности.

Классификация реактивности приведена на рис. 4.1.

По своей интенсивности реакции организма на действие этиологических факторов подразделяют на следующие:

1. Нормергические.
2. Гиперергические.
3. Гипоергические.

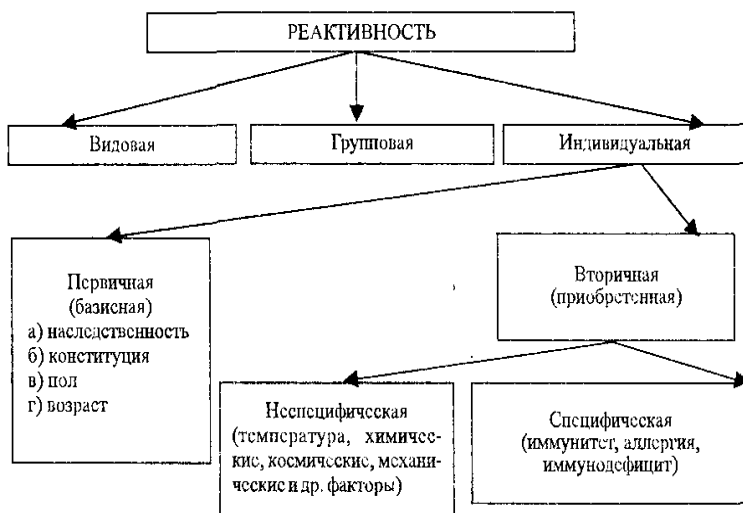


Рис. 4.1. Классификация реактивности

Нормергические реакции характерны для здоровых индивидуумов. Гиперергические реакции свойственны аллергическим процессам. Примером гипеоергической реакции является снижение реакций на инфекционные раздражители при голодании, а также в старческом возрасте, в результате чего резко изменяется течение процесса и его исход.

Как видно на рис. 4.1, важным фактором, определяющим первичную реактивность является наследственность. Наследственность, обеспечивая формирование органов и систем организма, оказывает определенное влияние и на их функции и, таким образом, является основой реагирования организма как целого на действие факторов среды. Известно, что гены ответственны за формирование фенотипических признаков. Данная взаимосвязь может быть выражена в виде следующей цепи:

ген → белок (фермент) → гормон → признак,

т.е. ген ответствен за образование белков, ферментов, гормонов и, в конечном итоге, ответствен за формирование биохимических процессов и морфологических признаков.

Таким образом, нарушение материального субстрата наследственности (хромосом, генов) может вести к изменению биохимических реакций и, в конечном итоге, к функциональным и морфологическим нарушениям. Можно схематически представить, что биохимические процессы в организме являются цепью взаимосвязанных превращений, где, например, вещество А превращается в вещество В, далее в С, а затем в Д, которое является конечным продуктом реакции:



Причем каждая из этих цепей реакции регулируется соответствующим ферментом, образование которого происходит под контролем определенного гена.

Блокада на различных уровнях может привести, с одной стороны, к накоплению предшественников конечного продукта, с другой — его дефициту. Такого рода энзиматические нарушения, связанные с поражением генетического аппарата, могут вести к изменению реактивности организма. Они получили название наследственных энзимопатий. Так, например, при наследственно обусловленном заболевании, связанном с дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы, нарушается превращение фенилаланина в тирозин, что ведет к накоплению фенилаланина и фенилпировиноградной кислоты, нарушающей развитие нервной системы ребенка, у которого формируется олигофрения. Такие дети совершенно по-иному реагируют на действие факторов внешней среды.

При наследственно обусловленном нарушении образования фермента, ответственного за синтез пигмента кожи, меланина, происходит нарушение пигментации кожного покрова, получившее название — альбинизм. Такие люди весьма чувствительны к ультрафиолетовому облучению по сравнению со здоровыми.

Нарушение хромосомного набора также ведет к изменению реактивности. Так, например, при синдроме Дауна (нарушение числа хромосом в 21-й соматической паре или транслокаций одной из них в 15-ю пару хромосом) нарушается развитие нервной системы и формирование условных рефлексов, вследствие чего такие дети неспособны учиться в школе; кроме того, у них часто развиваются опухоли, лейкозы.

Таким образом, приведенные примеры, а также факты, представленные в разделе «Патология наследственности», свидетельствуют о важной роли наследственности (генов и хромосом) в формировании способности организма реагировать на факторы внешней среды и изменений этой способности при нарушении материального субстрата наследственности.

Базисная реактивность зависит также от конституционального типа организма.

Конституция, есть совокупность морфологических и функциональных особенностей организма, обусловленных наследственностью и влиянием факторов внешней среды.

Существует много классификаций конституциональных типов, которые учитывают превалирование морфологических и функциональных особенностей организма или их совокупности.

Так, древние индийцы выделяли такие конституциональные типы, как тип газели, лани и слоноподобной коровы. Отец медицины Гиппократ в зависимости от темперамента выделял людей типа сангвиник, холерик, флегматик и меланхолик. И.П. Павлов установил иную научную базу классификации этих типов, положив в основу особенности функционирования нервной системы, с учетом силы, подвижности и уравновешенности нервных процессов. С учетом этого, сангвиник характеризуется как сильный, уравновешенный, подвижный тип. Холерик — как сильный, подвижный, неуравновешенный тип. Флегматик — как сильный, уравновешенный, малоподвижный. Меланхолик — слабый



тип, для которого характерно быстрое развитие астенических отрицательных эмоций. Согласно концепции Т.Н. Косицкого, выделяют четыре степени состояния напряжения.

1-я степень характеризуется мобилизацией внимания и активности. Психологический статус при этом характеризуется усилением внимания, напряжением, подъемом духовных и физических сил, повышением работоспособности (умственной или физической). Это — состояние, близкое к вдохновению.

2-я степень напряжения — стеническая отрицательная эмоция, которая возникает и протекает при повышении энергетической активности и психологически проявляется резчайшим возбуждением, чувством гнева, ярости, ненависти. Нередко при этом угнетаются интеллектуальные функции (состояние аффекта). Такая форма реагирования наиболее характерна для холериков и в определенной мере для сангвиников. Состояние стенической отрицательной эмоции человек, как правило, преодолевает самостоятельно, без психотерапевтической и медикаментозной помощи.

3-я степень напряжения — астеническая отрицательная эмоция протекает на фоне подавления энергетического потенциала организма, двигательной активности, торможения ответных реакций организма. Психологически это проявляется чувством тоски, страха, ужаса. Наблюдается склонность к неадекватной оценке обстановки ("у страха глаза велики"). Такой тип отрицательной эмоции носит затяжной характер, как правило, не может быть преодолен самостоятельно и требует психотерапевтической и медикаментозной помощи. Подобные реакции характерны для меланхоликов.

4-я степень — астенический невроз, при котором наблюдается нарушение равновесия процессов возбуждения и торможения, резкая дисфункция вегетативной нервной системы и сложные расстройства регуляции внутренних органов. Это проявляется ослаблением иммунитета, склонностью к опухлям, заболеваниям сердечно-сосудистой, эндокринной систем, аппарата пищеварения.

Наиболее простой и удобной классификацией конституциональных типов для врача является классификация М.В. Черноруцкого, в основу которой положен индекс Пинье.

### **Индекс Пинье = длина тела — (масса + объем груди).**

М.В. Черноруцкий выделяет три основных типа конституции: гипостеники, нормостеники и гиперстеники.

Для гипостеников (астеников) характерно удлиненное туловище, узкая грудь, удлиненные, по сравнению с туловищем, конечности, укороченный кишечник. Поэтому индекс Пинье у них свыше 30.

У нормостеников индекс Пинье колеблется от 30 до 10.

А у гиперстеников он меньше 10. Они имеют короткое туловище, сравнительно низкий рост, широкую грудь, хорошо развитую мускулатуру, удлиненный кишечник.

Различие реактивности различных конституциональных типов проявляется в разной склонности таких индивидуумов к развитию забо-

леваний. Так, у гипостеников чаще наблюдается склонность к гипотензии, повышению функции щитовидной железы, туберкулезу легких, заболеваниям желудочно-кишечного тракта. В то же время у гиперстеников отмечается чаще гипертензия, инфаркт миокарда, нарушения обмена веществ, в том числе атеросклероз, сахарный диабет и другие.

Психиатр Кречмер выделял астенический, атлетический и пикнический тип и соответственно у этих типов наблюдается, как он считал, склонность к шизофрении, эпилепсии и маниакально-депрессивному психозу.

Среди других классификаций конституциональных типов можно выделить классификацию А.А. Богомольца, основу которой составляет различие строения соединительной ткани. Он выделял астеническую конституцию, которая характеризуется нежной соединительной тканью; фиброзную — с преобладанием плотной волокнистой ткани; пастозную конституцию с преобладанием рыхлой соединительной ткани; липоматозную конституцию с обильным развитием жировой ткани. В данной классификации имеет место переоценка роли соединительной ткани в формировании конституциональных типов. В ряде классификаций в основу положены функциональные изменения. Так, например, по скорости течения биохимических процессов в организме Лемперт предлагает выделить гиперкинетический, гипокинетический и нормокинетический типы конституции.

Конституция не является неизменной и может изменяться под влиянием физических упражнений, образа жизни, питания и других факторов. Ибо, как уже говорилось ранее, она формируется не только под влиянием наследственности, но и при действии факторов внешней среды. Учитывая это, становится понятным, почему при изменении характера питания, образа жизни существенно меняется внешний облик человека, а вместе с ним и реактивность организма. Так, у лиц при избыточной массе тела на 20—30 % возможность развития сахарного диабета, ишемической болезни сердца возрастает во много раз по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу.

Проявлением конституциональных аномалий являются диатезы, которые наблюдаются у детей и представляют собой склонность к необычным реакциям организма по отношению к обычным непатогенным для большинства индивидуумов раздражителям. Так, например, при экссудативно-катаральном диатезе у детей на коже, особенно лица и головы, повышается проницаемость сосудов и происходит выпотевание плазмы крови с развитием кожных проявлений. Это обычно связано с приемом ряда пищевых продуктов, которые у здоровых детей не вызывают каких-либо нарушений. Этому способствует накопление иммуноглобулина Е.

При тимико-лимфатическом диатезе имеет место нарушение инволюции тимуса и увеличение лимфоузлов, в основе чего лежит кортикостероидная недостаточность. Такие индивидуумы очень чувствительны к различного рода патогенным воздействиям и нередко гибнут при механических и электрических травмах, наркозе. У детей может развиваться смерть без видимых причин, при действии факторов, которые по своим характеристикам не должны были бы вызывать их гибель.

При нервно-артритическом диатезе (впервые обнаружен при подагре с нарушением суставов) имеется повышенная возбудимость, нарушения вегетативной нервной системы с расстройством функции желудочно-кишечного тракта и нарушением белкового, пуринового и липидного обмена, в результате чего нередко увеличивается количество ацетона в крови.

Таким образом, конституция, определяя базисную реактивность, является важным фактором, способствующим формированию различных заболеваний в условиях патологии. Большинство людей имеют смешанные формы конституции, и поэтому выделить склонность их к тем или иным болезням бывает достаточно трудно.

Базисная реактивность зависит от пола. Например, реактивность организма женщины значительно изменяется в менструальный период. Женщины склонны к суставному ревматизму, обменным нарушениям, особенно желчекаменной болезни, развитию как микседемы, так и гипертиреоза. В то же время женщины более устойчивы к кровопотере, чем мужчины. Гипотензия преимущественно характерна для женщин. У мужчин чаще наблюдается язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, алкоголизм, инфаркт миокарда. Уже эти данные свидетельствуют о зависимости реактивности от пола.

Первичная реактивность зависит от возраста. Хорошо известно, что у детей раннего возраста являются незрелыми нервная и эндокринная системы, а также иммунологические механизмы. Поэтому дети весьма чувствительны к действию инфекционных раздражителей (микробы, вирусы). Вследствие слабости иммунологического механизма инфекционный процесс приобретает достаточно часто характер генерализованного. Широкое использование лекарственных средств, искусственное вскармливание приводит к аллергизации детского организма, и поэтому аллергические процессы в детском возрасте встречаются довольно часто. Преимущественно в детском возрасте встречаются такие заболевания, как корь, скарлатина, дифтерия, коклюш.

У взрослых функции нервной, эндокринной систем, иммунологические механизмы достигают своего совершенства, и поэтому заболевания в этом возрасте имеют, как правило, классическую картину. В пожилом возрасте, наоборот, начинают преобладать заболевания старческого возраста — это гипертензия, обменные нарушения, особенно сахарный диабет и атеросклероз, в связи с ослаблением иммунитета увеличивается частота злокачественных опухолей.

Приобретенная реактивность может носить специфический и неспецифический характер. Как видно на рис. 4.1, к специфическим проявлениям реактивности относятся: иммунитет, аллергия, иммунодефицит, с ролью которых вы познакомитесь в соответствующих разделах данной книги.

Неспецифическая реактивность наблюдается в ответ на действие климатических, сезонных, космических, температурных, токсических, механических, социальных факторов, перенесенных заболеваний и других причин, которые, действуя на организм, способны изменять его реактивность. Основу неспецифической реактивности составляют , следовые реакции.

Важнейшее значение и формирование неспецифической реактивности принадлежит доминанте, при которой любые неспецифические раздражители вызывают строго определенный эффект. Иными словами, это — готовность к определенной реакции, разрешающаяся при действии разных раздражителей.

В соответствии с этой концепцией патологическое воздействие, перенесенные заболевания и т.д. могут создавать патологический очаг возбуждения в центральной нервной системе. В результате этого в последующем такие же или иные раздражители могут давать реакции, уже ранее возникавшие на предыдущие раздражители за счет наличия предварительно сформированного доминантного очага. Например, хорошо известно, что в формировании гипертонической болезни важное значение принадлежит неотреагированным эмоциям, в результате чего в коре мозга создается доминантный очаг. В последующем не только словесные раздражители, но и метеорологические, космические и другие факторы ведут к подъему системного артериального давления. Таким образом, в формировании гипертонической болезни важное место принадлежит доминантному очагу. Последующие раздражители не только повышают артериальное давление, но и обеспечивают его стабилизацию на высоком уровне.

Другим ярким примером, характеризующим значение доминанты в неспецифической реактивности организма, является язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Известно, важное значение в ее формировании тяжелых эмоциональных влияний, длительных стрессорных воздействий. Именно они обеспечивают формирование доминантного очага. И в последующем, даже когда происходит рубцевание язвы, повторное действие психогенных раздражителей и других стрессорных факторов способствует рецидиву процесса в виде обострения язвы.

Значение доминанты в применении к реактивности организма в условиях патологии подверглось всестороннему изучению в работах А.Д. Сперанского и его учеников, которыми была сформулирована концепция второго удара. Например, если вызвать трофическую язву введением в седалищный нерв желчи, как это было показано А.Д. Сперанским, дожидаться ее рубцевания, а затем нанести повторное воздействие (второй удар), необязательно в зону первичного, т.е. в седалищный нерв, наблюдается рецидив трофической язвы.

Полагают, что именно по принципу доминанты возможны рецидивы заболеваний у человека.

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод о важности исходного состояния реактивности перед действием того или иного раздражителя. Мы уже знаем, что действие на организм неспецифических и специфических факторов изменяет чувствительность организма, при действии последующих раздражителей организм отвечает нередко измененной количественно и качественно реакцией. Отсюда вытекает важное значение функционального состояния организма в момент действия раздражителя. Наиболее наглядно это можно продемонстрировать на следующем примере. Если животному ввести адреналин при нормальном АД, мы можем наблюдать среднюю степень выраженности подъема АД. Если адреналин вводится на фоне слегка пониженного АД, наблюдается выраженный подъем АД. И, наконец, если адреналин вводится на фоне резко повышенного АД, наблюдается слабая реакция в

виде подъема АД. Более того, АД может не изменяться или, наоборот, наблюдается парадоксальная реакция в виде его снижения. С другой стороны, ацетилхолин или пилокарпин, вводимый на фоне пониженного АД, дает слабую реакцию. При среднем уровне АД — среднюю реакцию, а при повышенном — сильную реакцию в виде снижения АД.

Если на фоне гипертиреоза, когда имеет место резкое повышение обменных процессов, ввести экспериментальным животным тиреоидин, то не наблюдается существенного увеличения обменных процессов. Это можно было бы наблюдать и в ряде других примеров.

Учитывая эти факты, а также другие данные, Вильдер сформулировал правило (закон) исходного состояния, которое гласит: «Чем сильнее возбуждение системы, тем слабее ее реакция в отношении возбуждающих раздражителей и тем сильнее ее ответ в отношении угнетающих раздражителей».

Механизмы подобных явлений в полной мере не изучены. Для их объяснения имеет важное значение тот факт, что организм представляет собой саморегулирующуюся систему, обеспечение гомеостаза которого обусловлено функционированием, как правило, двух или более систем, противоположных по своему действию (А.Н. Гордиенко).

Так, мы знаем, что поддержание крови в жидком состоянии обусловлено свертывающей и противосвертывающей системами. Поддержание уровня сахара — инсулином и контринсулярными гормонами. Регуляция АД — симпатическим и парасимпатическим отделом нервной системы. Регуляция уровня фосфора и кальция — щитовидными и паращитовидными железами. Поэтому при возбуждении одной системы происходит и параллельное повышение возбудимости другой системы, что ведет к постоянству гомеостаза. В то же время понижение возбудимости одной системы ведет к преобладанию эффектов другой системы. Так, например, при повышении уровня АД, связанного с симпато-адреналовой системой, имеет место повышение возбудимости и парасимпатического отдела, ряда гуморальных регуляторных факторов. Вот почему введение ацетилхолина или пилокарпина на фоне резко повышенного АД дает наибольшую выраженность реакции на эти воздействия. Большое значение в изменении реактивности принадлежит расстройствам кислотно-основного равновесия, что может иметь место при нарушении функции дыхания, поражении печени, почек, недостаточности сердца, сахарном диабете и других заболеваниях. На этом фоне изменяется способность организма реагировать на многие факторы среды, в том числе и лекарственные средства, вводимые извне. Это наиболее наглядно можно наблюдать при проведении следующего опыта. Если у лягушки с разрушенным спинным мозгом выделить сердце, определить исходную частоту сердечных сокращений, а затем ввести адреналин, который обычно дает учащение сердечных сокращений, то мы убедимся в наличии стандартной реакции сердца на адреналин. Если в брюшную вену ввести небольшое количество молочной кислоты, изменить рН крови и на этом фоне ввести ту же дозу адреналина, которая была введена ранее этому животному, можно наблюдать изменение реакции в виде отсутствия реакции сердечной мышцы на адреналин, менее выраженного учащения сердечных сокращений или даже парадоксальную реакцию в виде замедления сердечных сокращений (табл. 4.1).

Механизмы изменения реактивности при расстройствах кислотно-основного равновесия полностью не изучены. Можно полагать, что данный феномен объясняется тем, что взаимодействие раздражителей происходит с белками, обладающими амфотерными свойствами (т.е. в кислой среде — основными, а в щелочной — кислыми свойствами), которые изменяются в зависимости от рН среды. В вышеописанном примере, вероятно, речь идет о том, что адренорецепторы нарушаются при сдвигах рН в кислую сторону. Это касается и других рецепторов клеток.

Таблица 4.1

***Изменение реактивности при нарушении кислотно-основного равновесия (по изменению частоты сердечных сокращений)***

№ опыта	Исходный фон	Адреналин	Молочная кислота	Повторное введение адреналина
1	48	60	36	40
2	44	60	40	40
3	46	56	44	36

### **Механизмы реактивности**

Основными механизмами реактивности являются обменные, эндокринные, нервные и иммунологические процессы. Их роль в реактивности организма можно понять, изучив это явление с эволюционных позиций. Так, например, у одноклеточных организмов и простейших живых существ приспособление организма к изменению окружающей среды происходит исключительно за счет изменения обмена веществ. В результате этого выживают только те организмы, обмен веществ у которых изменялся в соответствии с новыми условиями и в последующем наследственно закрепился. В результате устойчивость организма к действию факторов окружающей среды повышается. Классическим примером этого является появление лекарственной устойчивости у микроорганизмов, в результате чего они становятся нечувствительными к их действию. Особенно наглядно это прослеживается у стрепто- и стафилококков, при изменении вирусов, которые периодически вызывают эпидемии. По мере усложнения организмов регуляторные влияния также усложняются и совершенствуются благодаря развитию эндокринной и нервной систем. Именно у теплокровных животных и, особенно, у человека все эти механизмы (обменные, эндокринные, нервные и иммунологические) достигают своего максимального развития. В конечном итоге, нервные и эндокринные влияния реализуют свои эффекты через изменение обмена веществ.

Эндокринной системе принадлежит важная роль в приспособлении организма к окружающей среде. Особенно велика роль системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников, а также мозгового вещества надпочечников. Так, например, удаление гипофиза или коры надпочечников повышает чувствительность организма к действию механической травмы, электрического тока, гипоксии и к другим патогенным влияниям. При поражении  $\beta$ -клеток островкового аппарата подже-

лудочной железы происходит превалирование эффектов контринсулярных гормонов и среди них — глюкокортикоидов, что ведет к угнетению иммунитета и появлению повышенной склонности к инфекционным заболеваниям у больных сахарным диабетом. Резко изменяется реактивность организма при гипофункции половых желез, особенно в климактерическом периоде.

При удалении щитовидной железы и ее гипофункции чувствительность к недостатку кислорода понижается, а при гиперфункции — повышается. Таким образом, эндокринной системе принадлежит исключительно важная роль в формировании реактивности организма.

Нервная система, выполняя интегрирующую и регулирующую функции, безусловно, является важным механизмом в формировании реактивности организма. Эти наблюдения восходят к глубокой древности и наглядно показаны также Российской школой ученых.

Так, еще в 17-м столетии Амбруаз Паре, наблюдая за ранеными, считал, что выживает только тот, кто хочет жить. Наиболее отчетливое описание роли нервной системы в реактивности мы обнаруживаем у великого русского ученого Н.И. Пирогова, который считал, что «всем военным врачам хорошо известно, как сильно действует душевное состояние на ход ран, какие различные цифры смертности между ранеными у побежденных и победителей».

В состоянии зимней спячки у животных имеет место торможение функций нервной системы, снижение обменных процессов, уменьшение активности эндокринных желез, и поэтому у них слабо заживают раны, вяло протекает инфекционный процесс.

В эксперименте роль нервной системы наиболее наглядно можно наблюдать в следующем опыте. Если взять трех крыс, одной ввести кофеин и, таким образом, вызвать возбуждение нервной системы, другой дать наркоз, а третью оставить интактной, поместить их в герметически закрывающиеся банки и проследить за чувствительностью к недостатку кислорода по их поведению и скорости гибели, то обычно первым погибает животное, у которого вызвано возбуждение центральной нервной системы, вторым — интактное, третьим — находящееся под наркозом, что наглядно показывает роль функционального состояния нервной системы в реакциях на гипоксию.

В клинике роль нервной системы в реактивности четко прослеживается при даче наркотика, который резко изменяет реакцию организма на повреждающее действие.

Весьма важны иммунологические механизмы. Иммунитет обеспечивает резистентность организма к действию, прежде всего, инфекционных факторов. При снижении интенсивности иммунитета и развитии иммунодефицита, врожденного или приобретенного, резистентность организма к действию микробов и вирусов понижается.

При накоплении в крови иммуноглобулинов IgE, IgG, IgM резко повышается чувствительность организма и развиваются аллергические реакции.

Наоборот, при вакцинации повышается резистентность к действию соответствующих инфекционных раздражителей.

Таким образом, изменение реактивности и резистентности организма человека связано с изменениями функций нервной, эндокринной, иммунологической систем, а также обмена веществ.

## ГЛАВА 5. ПАТОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Заболевания, развивающиеся как результат патологических изменений генотипа, называются наследственными.

Материальной основой наследственности является хромосомный и геномный аппарат клетки. Точное количество хромосом у человека (23 пары) было установлено только в середине 50-х годов 20-го столетия.

Важнейшей особенностью генов является способность их передаваться неизменными из поколения в поколение. Однако в результате действия факторов среды возможны их случайные изменения, получившие название мутаций. **Мутация** — это внезапное и стойкое изменение генетической информации. Мутации классифицируются по изменениям фенотипа и генотипа, по типам клеток, где эта мутация произошла (половые, соматические), и по характеру возникновения (спонтанные и индуцированные).

**Фенотип** означает совокупность проявлений, возникающих как результат взаимодействия генотипа с факторами среды, и поэтому мутация может проявляться на биохимическом, иммунологическом, функциональном и морфологическом уровнях.

Появление мутаций имеет двойное значение — положительное и отрицательное. Положительные мутации широко используются человеком в животноводстве и растениеводстве. В человеческой практике мутации нежелательны, ибо ведут к формированию наследственных болезней.

По уровню поражения различают геномные, хромосомные и генные мутации.

**Геномные мутации** представляют изменение числа хромосом. Кратное увеличение хромосом (например, 46 пар) получило название полиплоидии, увеличение (например, 47, 48, 49 хромосом) или уменьшение (например, 45) называется анеуплоидией. Изменение количества хромосом сильно влияет на фенотип и на организменном уровне ведет к морфологической или психической инвалидизации.

**Хромосомные мутации** представляют изменения со стороны отдельных хромосом при нормальном их количестве и проявляются в виде транслокации, инверсии, делеции, дупликации. Такого типа мутации сильно влияют на фенотип, а потери больших участков хромосом приводят к гибели организма еще во внутриутробном периоде.

**Генные мутации** или *точковые* характерны для изменения отдельных генов. Они не выявляются на микроскопическом уровне и обнаруживаются только путем генетического анализа фенотипических изменений.

Мутационные изменения могут касаться как соматических, так и половых хромосом, выявляемых как в ходе митоза, так и при редукционном делении (мейозе), т.е. мутации происходят в соматических и половых клетках.

Мутации в половых клетках передаются индивидуумам следующего поколения и обнаруживаются во всех клетках потомков.



Соматические мутации обнаруживают в потомстве мутантной клетки, что ведет к мозаичности особи. Они не передаются следующим поколениям. Если мутация ведет к гибели, то она называется летальной мутацией.

**Судьба мутантов.** В случае летальной мутации гена или хромосомы мутантные клетки и организмы подвергаются в ходе селекции удалению или гибнут.

Мутации гена нелетальные обычно не элиминируются и фенотипически проявляются только при мутации супрессорного гена, фенотипически они могут не проявиться. Возможна гибель клетки в интерфазе.

Судьба геномных и хромосомных мутаций различна. Клетка может погибнуть сразу в интерфазе. В случае репродукции хромосомных aberrаций появляются такие клетки, которые неспособны делиться и также гибнут, или же увеличивается количество мутантных организмов.

Клетки и организмы с анеуплоидией, три-и тетраплоидией обычно не элиминируются, т.е. передаются следующим поколениям.

Следует подчеркнуть, что соматические мутации элиминируются с гибелью организма. Мутации в половых клетках передаются потомкам нередко из поколения в поколение.

### **Этиология мутаций**

Возникновение мутаций наблюдается при действии на организм ионизирующих излучений, вирусов, приеме ряда лекарств (аспирин, цитостатики, антиметаболиты, бензодизопины, диэтилстильбэстрол, соединения ртути), поступлении в организм пестицидов, дефолиантов, химических вредностей производственного характера (шинное, резинотехническое, химическое производство, где имеется контакт с бензином, испарениями сырой резины, вулканизационные газы). Большинство мутагенов обладает кумулятивным эффектом в индуцировании мутагенеза.

Важное значение в развитии геномных и хромосомных aberrаций, особенно со стороны половых хромосом, принадлежит возрасту. Показано, что у женщин после 35 лет и у мужчин после 55 лет интенсивность мутации резко возрастает, о чем свидетельствует увеличение количества детей с синдромом Дауна, Клайнфельтера и Шерешевского — Тернера.

Учитывая, что на организм человека действует комплекс факторов — окружающий воздух, вода и пища, становится понятным значение экологии в предотвращении мутаций и резкое их увеличение при нарушении экологии. Поэтому загрязнение окружающей среды является потенциально опасным для здоровья человека.

Возникающие при этом повреждения наследственности проявляются в виде врожденных аномалий развития, онтогенеза и мутагенеза. Если пороки развития и опухоли исчезают со смертью индивида, то многие мутации могут передаваться из поколения в поколение.

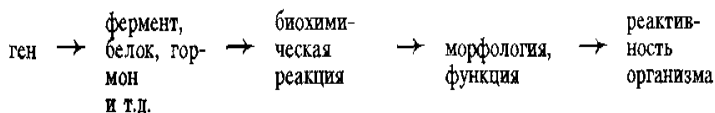
### **Компенсаторные реакции при возникновении мутаций**

В инактивации мутагенов большую роль играют ферменты лизосом, особенно инактивирующие свободные радикалы, перекиси, а также химические мутагены. Это цитохром р450, СОД, каталаза, трансферазы,

аскорбиновая кислота. При повреждении хромосом или их разрыве с помощью эндонуклеаз обнаруживается и удаляется пораженный участок ДНК; ДНК-полимеразы могут синтезировать недостающий фрагмент ДНК, который с помощью лигаз вставляется взамен поврежденно-го, и таким образом восстанавливается целостность ДНК.

### **Общий патогенез наследственных болезней**

Согласно концепции Жакоба и Моно, один ген ответственен за синтез одного фермента: «один ген — один фермент». Это значит, что гены контролируют синтез ферментов, белков, гормонов и многих других веществ в организме, а следовательно, и морфологию и функцию органов, систем и организма в целом. Схематически это можно представить в виде следующей зависимости:



Выделяют ген-регулятор, ген-оператор и структурный ген. Регуляторные гены обеспечивают функционирование структурных, а последние через изменение синтеза и РНК изменяют синтез фермента, белка, гормона и т.д. Регуляция синтеза осуществляется самим синтезируемым веществом. При его недостатке он связывается с репрессором, а ген-регулятор, ген-оператор и структурный ген начинают функционировать, т.е. начинается транскрипция и синтез вещества. При его избытке активируется репрессор и синтез вещества прекращается.

Мутационные изменения могут происходить как в структурных, так и регуляторных генах с различными последствиями: мутация в структурном гене ведет к полной утрате синтеза на рибосомах клетки белков и ферментов. Примером таких нарушений являются агаммаглобулинемия и многочисленные наследственные энзимопатии, наследственные эндокринопатии. Мутация регуляторного гена изменяет интенсивность функционирования структурного гена и ослабление синтеза белка, гормона, фермента. Это, вероятно, лежит в основе наследственной предрасположенности к заболеваниям, особенно в случаях повышенной функциональной нагрузки. Например, при наследственной предрасположенности к сахарному диабету повышенное потребление углеводов или эмоциональный стресс в течение продолжительного времени могут вести к возникновению сахарного диабета. Таким образом, реализация наследственного предрасположения определяется не только наследственными свойствами организма, но и влиянием факторов внешней среды.

### **Закономерности наследования признаков у человека**

Как уже говорилось, мутация проявляется в изменении структуры ДНК, следствием которого будет искажение генетической информации, что проявится фенотипическими нарушениями в организме на различных уровнях (морфологическом, функциональном, физиологическом, биохимическом).

На морфологическом уровне это проявляется аномалиями строения тела (поли-, брахидактилия, микроцефалия, синдактилия), на физиологическом уровне это проявляется склонностью к развитию таких заболеваний, как диабет, дальтонизм, гипертоническая болезнь, на биохимическом уровне — в виде нарушений биохимических процессов в организме, что в классическом виде ведет к формированию таких наследственных энзимопатий, как альбинизм, фенилкетонурия, алкантоурия, наследственные гликогенозы и др.

В зависимости от мутационных изменений в рецессивных или доминантных генах и локализации этих мутаций (в соматических или половых клетках) выделяют следующие типы наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный.

Нередко в организме человека формируются признаки, похожие на наследственно обусловленные, но они не связаны с поражением генома, а обусловлены расстройствами внутриутробного развития. Такие организмы, у которых обнаруживаются изменения, напоминающие наследственные, но не связанные с нарушением генома, а обусловленные нарушением внутриутробного развития, получили название фенкопий.

### *Аутосомно-доминантный тип наследования*

Чтобы понять аутосомно-доминантный тип наследования в классическом виде, необходимо представить следующие три возможности: первая возможность, если в брак вступают индивидуумы, один из которых имеет доминантный ген. Схематически ситуация возможна следующая:

$$A'a + aa \rightarrow A'a + aa + A'a + aa,$$

где  $A'$  — доминантный ген,  $a$  — рецессивный ген.

Если доминантный ген определяет формирование заболевания или дефекта развития, в такой семье может быть, как видно из схемы, 50 % больных и 50 % здоровых детей. Больные дети могут передать обязательно доминантный ген следующим поколениям, и поэтому фенотипическое проявление этого гена будет обязательно у ряда потомков каждого поколения. Учитывая, что доминирование проявляется в соматических хромосомах, наследственное заболевание или дефект развития может проявляться у индивидуумов обоего пола.

Если в брак вступает индивид, являющийся гомозиготой по доминантному гену, то в случае брака со здоровым индивидуумом, как это видно из схемы, все дети будут больными или иметь дефект развития:

$$A'A' + aa \rightarrow A'a + A'a + A'a + A'a$$

Такой вариант в реальной жизни встречается крайне редко.

В случае брака гомозиготного организма по доминантному гену с гетерозиготным теоретически ожидается появление всех детей больными или с дефектами развития, и более того, в случае гомозиготности по доминантному гену экспрессия заболевания будет максимальной, а в случае дефекта развития проявления могут быть вплоть до инвалидизации:

$$A'A' + A'a \rightarrow A'A' + A'a + A'A' + A'a$$

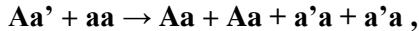
В классическом виде по этому типу передаются хорea Гентингтона, брахидактилия, полидактилия, ахондроплазия.

Доминантное наследование у человека осложняется пенетрантностью, которая представляет собой процентное соотношение заболевших лиц к числу носителей данного доминантного гена. В классическом виде (разобранном выше) фенотипическое проявление доминантного гена наблюдается у всех его носителей, и пенетрантность равна 100 %, и поэтому в этом случае говорят о полной пенетрантности.

По данным Е.Т. Лильина с соавт., например, при наследованном панкреатите, ретинобластоме пенетрантность равна 80 %, а при отосклерозе — 40 %. Проявляемость доминантного гена или экспрессивность тоже может быть разной, и поэтому фенотипически наследованное заболевание проявляется в виде классических или стертых форм. Например, такое наследованное заболевание, передающееся по доминантному типу, как синдром Марфана, характеризующееся в классическом виде нарушением костной, сердечно-сосудистой систем и зрения, нередко может даже не диагностироваться из-за незначительных фенотипических проявлений.

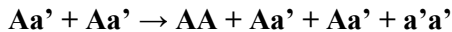
### *Аутосомно-рецессивный тип наследования*

Рецессивный ген находится в подавленном состоянии и поэтому фенотипически не проявляется, т.е. наличие патологически измененного гена в гетерозиготе не проявляется фенотипически. Фенотипическое проявление рецессивного гена возможно только в организме, гомозиготном по данному гену. Возможны следующие варианты наследования. В случае брака гетерозиготного по рецессивному гену организма со здоровым индивидуумом рождаются дети фенотипически здоровые, но половина из них будет носителями патологического рецессивного гена:

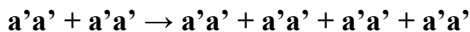


где  $a'$  — рецессивный патологический ген.

В случае брака гетерозиготных индивидуумов по рецессивному гену возможно появление здоровых детей, носителей рецессивных патологических генов и больных, поскольку они являются гомозиготой по патологическому рецессивному гену:



При возможном браке двух гомозиготных организмов по патологическому рецессивному гену (бывает, вероятно, очень редко) ожидается рождение детей с фенотипическим проявлением наследственного заболевания или дефект развития. Например, при браке двух альбиносов все их дети будут альбиносами:

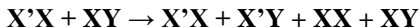


Исходя из вышеуказанных закономерностей, можно заключить, что появление организмов, фенотипически проявляемых рецессивный ген, будет носить как бы случайный характер и будет проявляться только в гомозиготе по рецессивному гену. В случае гетерозиготности такие организмы будут только носителями, но фенотипически они будут здоровыми. Отсюда становится понятной вредность так называемых родственных браков. В случае их осуществления и появления рецессивного патологического гена возможность формирования гомозиготы по рецес-

сивному гену резко возрастает. Одновременно увеличивается и количество носителей такого рецессивного гена.

### ***X-сцепленный тип наследования***

Закономерности этого типа наследования, в случае наличия патологического гена в X-хромосоме, хорошо представлены на схеме:



Патологический рецессивный ген не проявляется у индивидуумов женского пола, а только у мужчин. Это связано с тем, что доминантный нормальный ген подавляет ген патологически измененный. Поэтому фенотипические проявления наследственной болезни будут только у индивидуумов мужского пола, а индивидуумы женского пола являются только носителями патологического гена. Мать передает свою пораженную хромосому дочерям и сыновьям, а отец — только дочерям.

У женщин этот тип наследования проявляется, только если она является гомозиготой по патологическому гену. Это очень редкий вариант. Поэтому, например, гемофилия или дальтонизм чаще встречаются у мужчин, чем у женщин.

По этому типу наследуются дальтонизм, гемофилия и другие заболевания.

### **Нарушения аутосомных хромосом**

В основе хромосомных aberrаций лежит нерасхождение хромосом в ходе мейоза или митоза. Трисомы, описанные в 1, 5, 6, 11, 12, 14 и 19-й хромосомах, как правило, являются летальными, и поэтому плод погибает или внутриутробно, или после рождения, и только трисомия в 13, 18 и 21-й паре совместима с жизнью.

Трисомия в 21-й паре аутосом или транслокация одной хромосомы в 15-ю пару ведет к развитию синдрома Дауна. Частота рождения ребенка с синдромом Дауна возросла до 1 на 500—600 родов.

Важное значение в его возникновении имеют интоксикации, зачатие в состоянии алкогольного опьянения и возраст. Так, показано, что у женщин после 40 лет возможность рождения ребенка с синдромом Дауна увеличивается.

Дети с синдромом Дауна внешне похожи друг на друга, как сиамские близнецы, ибо, прежде всего, имеют монголоидный тип лица. У них обнаруживается задержка психического и физического развития. Имеют место иммунодефицит и врожденные дефекты сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. У детей с синдромом Дауна часто обнаруживаются злокачественные опухоли, особенно лейкозы.

Трисомия в 18-й паре (синдром Эдвардса) характеризуется сильной задержкой психического развития, пороками развития сердца. Для внешнего облика такого ребенка характерны низко расположенные уши. Нарушения мышц — сгибателей кисти и пальцев также весьма часты.

Основными факторами риска для хромосомной патологии являются возраст отца и матери (так, у женщин после 36 лет риск рождения ребенка с синдромом Дауна возрастает в 40 раз), контакт с мутагенными факторами. Особенно этот фактор выходит на первый план в свя-

зи с ухудшением экологической обстановки и, наконец, как показано исследователями, при наличии мозаицизма у отца или матери риск появления хромосомной патологии возрастает.

### Нарушения половых хромосом

У высших организмов связь поколений осуществляется через половые клетки, основу деления которых составляет мейоз или редукционное деление. Это значит, каждая яйцеклетка состоит из 22 аутосомных и одной половой X-хромосомы. В сперматозоидах имеется половинный набор хромосом, половина мужских половых клеток имеет X-, а вторая Y-половую хромосому. В результате нарушения мейоза возможно нерасхождение половых хромосом и поэтому при оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом у образующейся зиготы может наблюдаться избыток или недостаток половых хромосом. Число таких нарушений составляет 2,6 на 1000 рождений, и большая часть их гибнет на стадии зиготы или плода, не доживает до 5-летнего возраста.

Известны следующие синдромы, связанные с избытком или недостатком половых хромосом (табл. 5.1)

Таблица 5.1

*Набор половых хромосом к норме и патологии  
(Е.Г. Лильин и соавт.)*

Яйцеклетки	Спермии	Зиготы	Фенотип
<b>В норме</b>			
X	X	XX	Нормальная женщина
X	Y	XY	Нормальный мужчина
<b>При нерасхождении хромосом</b>			
XX	X	XXX	Женщина (трисомия-X)
O	X	XO	Женщина (синдром Шерешевского-Тернера)
XX	Y	XXY	Мужчина (синдром Кляйнфельтера)
O	Y	YO	Плод нежизнеспособен

**Трисомия X-синдром.** У всех лиц в кариотипе обнаруживается три X-хромосомы. Часто эти женщины имеют гипоплазию клетки, недоразвитые яичники, бесплодие, нерегулярный менструальный цикл. Рано развивается аменорея и климакс. У 30 % сохраняется нормальная генеративная функция, и они имеют детей. Отмечено, что с увеличением числа хромосом до 4—5 клинические проявления усиливаются вплоть до явлений умственной отсталости.

**Синдром Шерешевского-Тернера.** Характеризуется большой цитогенетической и клинической вариабельностью. Характерны явления мозаицизма. У 60 % лиц обнаруживается одна X-хромосома. В 50 % случаев такие женщины умственно отсталы. Они низкого роста, имеют крыловидные складки на шее, широко расставленные соски. Подбородок уменьшен и поэтому лицо напоминает вид «финкса». Отмечается

недоразвитие гонад, первичная аменорея, бесплодие. Отсутствуют или недоразвиты вторичные половые признаки.

**Синдром Клайнфельтера.** Характеризуется следующим набором половых хромосом: ХХУ, ХХХУ, ХХХХУ. Клиническая картина начинает проявляться с периода полового созревания, и индивиды мужского пола характеризуются высоким ростом, длинными конечностями, евнухоидизмом, нарушением сперматогенеза, и как результат этого — бесплодие, склонность к ожирению и формированию гинекомастии. Отмечается умственная отсталость. Чем больше количество Х-хромосом, тем сильнее выражены нарушения скелета и умственных способностей, вплоть до развития инвалидности.

### **Общие принципы лечения наследственной патологии**

Наиболее распространенными методами лечения наследственных болезней являются хирургическое лечение, заместительная терапия и диетотерапия.

Хирургическое лечение широко применяется при исправлении пороков развития типа стеноза привратника, поли- и синдактилии, расщелины губы и неба. При наследственных иммунодефицитах используется пересадка тимуса или костного мозга, а при аутоиммунных наследственных процессах, наоборот, удаление тимуса.

Заместительная терапия направлена на восстановление недостатка биохимического субстрата. Например, при наследственном дефекте синтеза тиреоидных гормонов — введение тиреоидина или йода, а при сахарном диабете — инсулина.

Диетотерапия рассматривается при наследственных болезнях не только как средство лечения, но и профилактики. В основе лежит устранение или уменьшение в рационе пациента определенного пищевого фактора. Наибольшая эффективность этого метода показана на примере фенилкетонурии. Известно, что при дефиците фермента фенилаланин-4-гидроксилазы фенилаланин не превращается в тирозин, а образуются предшественники — фенилпировиноградная кислота, фенилэтиламин, которые блокируют поступление триптофана в нервные клетки и синтез в них белка. Результатом являются ранние психоневрологические изменения у ребенка.

В этом случае вскармливание ребенка специальным белковым гидролизатом, в котором содержится только 21 % физиологической нормы фенилаланина, нормализует обмен веществ и предотвращает изменения со стороны нервной системы.

## **ГЛАВА 6. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА И ИХ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ**

В связи с тем, что организм человека постоянно подвергается действию неблагоприятных факторов среды, в том числе и биологических, в ходе эволюции выработался ряд защитных механизмов, позволяющих организму избежать патогенного действия, особенно микробов, вирусов и других факторов, несущих чужеродную генетическую информацию. Наиболее наглядно защитные механизмы выступают при

попадании в организм инфекционных факторов. Анализ защитных реакций позволяет выделить следующие этапы защиты:

1. Кожа и слизистые;
2. Гуморальные факторы;
3. Клеточные факторы (фагоцитоз);
4. Иммунологические механизмы защиты.

**Кожа.** Целостность кожных покровов является необходимым фактором, предотвращающим изменение внутренней среды организма. Кроме того, за счет слущивания эпителия обеспечивается удаление попавших на кожу, как живых возбудителей, так и других повреждающих факторов. Удаление попавших на кожу повреждающих факторов осуществляется также с помощью пота и секрета сальных желез, которые, имея кислую среду, за счет наличия молочной и жирной кислот, кроме механического удаления, способны вызывать гибель ряда микроорганизмов. И, наконец, через неповрежденную кожу практически не проникают при кратковременном контакте вещества антигенной природы, и поэтому не изменяется внутренняя среда организма, и он не реагирует комплексом других реакций.

При повреждении кожи и слизистых инфекционными и неинфекционными факторами формируется воспалительная реакция, которая, вне всякого сомнения, имеет защитное значение, т.к. в случае развития инфекционного воспаления предотвращается возникновение более древнего и неблагоприятного, генерализованного процесса — сепсиса. При длительном контакте или при повреждении кожи веществами с чужой антигенной структурой возможно не только изменение иммунитета, но и развитие, в том числе аллергических воспалительных реакций.

**Слизистые.** Значение слизистых покровов также очень велико в обеспечении защиты организма. В слизистых, например, дыхательных путей, за счет ресничек эпителия механически удаляются микроорганизмы и другие повреждающие факторы (например, скопление слизи), важное значение в этом случае имеет кашель, при котором механически удаляются все повреждающие факторы. Механическое удаление осуществляется также секретами (например, с конъюнктивы глаза — слезной жидкостью, с дыхательных путей — слизью, с поверхности рта — слюной, желудочно-кишечного тракта — желудочным, кишечным и другими соками). Кроме того, в ряде случаев секрет содержит вещества, обладающие бактерицидным действием, — лизоцим в слезной жидкости, моче и крови, а в желудочном и кишечном соке — соляная кислота и протеолитические ферменты. Кислая среда мочи, влагалища, также оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие на микробы.

Более того, и в дыхательных путях, и в кишечнике секретируются иммуноглобулины А, имеющие важное значение в предупреждении интоксикаций, инфекционных процессов, особенно вирусных, обеспечивая местную резистентность к инфекции. Одновременно IgА - активируют комплемент альтернативным путем. Защитное значение имеет наличие в кишечнике, влагалище, слизистой дыхательных путей нормальной микрофлоры — микроорганизмов и грибков, которые за счет конкурентной борьбы за питательные вещества и образования токсических для патогенной флоры веществ (кислоты, колицина) предотвращают



развитие вирулентных возбудителей. Поэтому после избыточного лечения антибиотиками, резекции желудка возможно подавление нормальной микрофлоры и инфицирование вирулентными микробами и вирусами. Нормальная микрофлора имеет также важное значение в формировании иммунитета. Показано, что у безмикробных организмов наблюдается снижение иммунитета, отражением которого является уменьшение в крови количества IgA, других иммуноглобулинов, а также лизоцима. Понос также важный защитный фактор против микробов и токсических факторов.

Повреждение слизистых также сопровождается развитием воспаления как защитной реакции.

Фагоцитоз, описанный И.И. Мечниковым в 1882 году, является очень древней клеточной формой защиты, тесно связанной со специфическими иммунными реакциями. Фагоцитоз (от греческого phagos — поглощать, пожирать) заключается в поглощении и переваривании бактерий, продуктов повреждения и распада клеток. Фагоцитарную активность проявляют микрофаги (нейтрофильные лейкоциты) и макрофаги. Установлено, что общий жизненный цикл нейтрофила равен 15 дням. Из них полупериод нахождения в крови равен 6—7 часам. Полупериод жизни моноцита в крови — около суток. Моноциты периферической крови и тканевые макрофаги происходят из полипотентной стволовой клетки. Из крови моноциты в течение 2-3 дней переходят в ткани и превращаются в тканевые макрофаги.

#### ***Выделяют четыре стадии фагоцитоза:***

**1-я стадия** — приближение фагоцита к инородному объекту. Основу этого движения составляют явления хемотаксиса лейкоцитов, которое стимулируется  $C_{3a}$ ,  $C_{5a}$  компонентами комплемента, лимфокинами, продуктами деградации фибрина, коллагена. Направленному движению лейкоцитов способствует иммуноадгеренция, т.е. образование комплекса антиген-антитело. В качестве антигенов в очаге воспаления выступают бактерии и вирусы с одновременной активацией компонента  $C_{3a}$  и  $C_{5a}$  и образованием других хемотаксинов, в том числе ряд цитокинов, выделяемых поврежденными клетками и макрофагами. Показано, что на поверхности фагоцитов имеются многочисленные рецепторы, с помощью которых они прикрепляются к объекту фагоцитоза. Особенно важны Fc-рецепторы для связи с иммуноглобулинами M, G, а также K компонентом комплемента. У здоровых людей 56—89 % нейтрофилов имеют обе вышеуказанные группы рецепторов. Кроме того, фагоциты имеют рецепторы для гистамина, норадреналина, холиноподобных веществ, кортикостероидов и простагландинов. Как уже говорилось, хемотаксические факторы возникают и при повреждении другими флогогенными агентами.

**2-я стадия** — прилипание фагоцита к объекту. Ему предшествует опсонизация, т.е. покрытие иммуноглобулинами M, G и фрагментами комплемента  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$  бактерий и поврежденных частиц клеток, а также  $C_{3b}$  компонента комплемента, благодаря чему они приобретают способность прилипать к фагоциту. Кроме того, таким действием обладают продукты поврежденных клеток и бактерий, а также калликреин.

Процесс прилипания сопровождается усилением метаболической активности лейкоцитов (метаболический взрыв), в частности, аэробного и анаэробного гликолиза и повышением в 2—3 раза поглощения кислорода, и в конечном итоге, увеличением количества АТФ. В макрофагах важнейшим резервным источником АТФ является креатинфосфат.

**3-я стадия** — поглощение фагоцитируемого объекта путем инвагинации фагоцита и образования вакуоли — фагосомы.

После поглощения микроорганизмов или чужеродных частиц они подвергаются действию кислород-зависимых и кислород-независимых бактерицидных механизмов фагоцита.

В результате образования НАДФ • Н и восстановления молекулярного кислорода образуются супероксид кислорода, синглетный кислород, гидроксильный радикал, перекись водорода, перекиси липидов, которые обладают бактерицидным действием. Кроме того, наличие супероксида кислорода, фермента миелопероксидазы и ионов галогенов обеспечивают процессы галогенирования ( $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ), продукты которых способны уничтожить микробы и вирусы (А. Ройт).

Среди кислороднезависимых бактерицидных механизмов фагоцитов необходимо назвать образуемые ими катионные белки, лизоцим, лактоферрин (это белок, который связывается с железом, необходимым для размножения микробов), протеолитические и другие гидролитические ферменты, снижение рН. Катионные белки, лизоцим разрушают мембрану бактерий, лактоферрин убивает микроорганизмы, а гидролитические ферменты расщепляют уже погибшие микроорганизмы. В ходе эволюции, однако, многие микроорганизмы видоизменяются, выживают только те микроорганизмы, которые приобретают механизмы, делающие их устойчивыми к фагоцитозу, например, за счет таких ферментов, как каталаза, пероксидаза и др. В результате этого возникает незавершенный фагоцитоз. В этом случае наиболее мощным средством защиты организма становится активация complemento.

**4-я стадия** — внутриклеточное расщепление и переваривание фагоцитированных микробов и остатков поврежденных клеток (табл. 6.1).

Перевариванию подвергаются только погибшие микробы и клетки. Фагоцитоз осуществляется с помощью гидролитических ферментов (протеазы, карбогидразы, липазы и др.). Наряду с перевариванием инородных объектов и поврежденных клеток под влиянием гидролитических ферментов, выделившихся в фагосому, гибнут сами фагоциты, являясь источником образования гноя, а продукты разрушения стимулируют процессы пролиферации в очаге воспаления.

Сами фагоциты обеспечены системой защиты против перекиси водорода, которая представлена каталазой, миелопероксидазой, глутатион-пероксидазой и восстановленным глутатионом. Одновременно с этим большое значение имеет фермент миелопероксидаза, которая окисляет молочную кислоту, подавляет действие бактериальных токсинов, грибов, вирусов.

В зависимости от локализации повреждения возможно участие различных макрофагов. В соединительной ткани - это гистиоциты, в печени - клетки Купфера, в легких - альвеолярные фагоциты, в лимфатических узлах и селезенке - свободные и частично фиксированные макрофа-

ги, в серозных полостях - перитонеальные и плевральные макрофаги, в костной ткани — остеокласты, нервной системе — микроглиальные клетки. Все перечисленные макрофаги являются производными стволовой кровяной клетки монобластного ряда и обладают высокой фагоцитарной активностью. Считают, что макрофаги воспалительного экссудата накапливаются за счет эмиграции моноцитов. Макрофаги осуществляют фагоцитоз аналогично нейтрофилам и обладают способностью секретировать в очаг воспаления лизосомальные ферменты, плазмин, коллагеназу, эластазу, лизоцим, белки комплемента, интерферон и др. Показано, что моноциты имеют на своей мембране рецепторы для IgG и комплемента, которые после фагоцитоза исчезают и снова появляются через несколько часов. Мембрана моноцитов способна связываться также и с цитотропными антителами (IgE). Макрофагам принадлежит важнейшая роль в очищении очага воспаления от погибших клеток и разрушении веществ антигенной природы, а также в формировании иммунного ответа.

Таблица 6.1

**Ферменты, содержащиеся в гранулах «профессиональных фагоцитов»  
(А.М. Чернух)**

Название фермента	ПМЯ-лейкоцит	Мононуклеарный фагоцит
<b>ПРОТЕАЗЫ:</b>		
катепсины	+	+
гистоназа	+	—
лейкопротеаза	+	—
коллагеназа	+	+
эластаза	+	+
<b>КАРБОГИДРАЗЫ:</b>		
лизоцим	+	+
$\beta$ -глюкуронидаза	+	+
гиалуронидаза	—	+
<b>ЛИПАЗЫ:</b>		
кислая липаза	+	+
фосфолипаза	+	+
РНК-аза	+	+
ДНК-аза	+	+
кислая фосфатаза	+	+
щелочная фосфатаза	+	+
<b>НЕФЕРМЕНТЫ:</b>		
катионные белки	+	—
лейкоцитарный пироген	+	—
мукополисахариды	+	—

Таким образом, при проникновении в организм веществ с чужеродной антигенной структурой большое значение в защитных реакциях принадлежит клеточным реакциям, особенно фагоцитозу. Интенсивность фагоцитоза может меняться как в сторону увеличения, так и

уменьшения. Снижение фагоцитарной активности может быть врожденным и приобретенным.

**Врожденные нарушения фагоцитоза.** Эти дефекты передаются от родителей к детям и касаются разных стадий фагоцитоза — хемотаксиса, поглощения и переваривания. Причем они могут быть как количественными, так и качественными. К количественным врожденным дефектам фагоцитоза относятся снижение лейкоцитов ниже  $1000$  в  $1 \text{ м}^3$  с явлениями нейтропении; сочетание нейтропении и слабой миграции лейкоцитов из костного мозга ("ленивые" лейкоциты), связанное с дефицитом  $C_3$  компонента комплемента; повышенное разрушение лейкоцитов в селезенке больных; дефекты передаются по аутосомнорецессивному и доминантному типу. Во всех случаях при таких количественных и качественных изменениях у детей обнаруживается склонность к локальным инфекционным воспалительным процессам (стоматит, отит, блефарит, абсцессы) или даже сепсису.

Известно, что опсонизация — это функция белка крови, который фиксируется на чужеродном объекте и, не изменяя его, обеспечивает лучшую связь с фагоцитом. Как уже говорилось, такой способностью обладают иммуноглобулины, С-реактивный белок,  $a_2$  — глобулин, препердин, а также компоненты комплемента  $C_{5a}$ ,  $C_{3a}$ . Такие нарушения возникают при врожденной патологии В-системы иммунитета (агаммаглобулинемии), а также при циррозе, печеночной недостаточности, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, нефротическом синдроме. Снижение фагоцитоза связано с дефицитом компонентов комплемента, особенно стимулирующих процессы опсонизации и лизиса. Такие нарушения обнаруживаются у детей при инфекции дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, при дерматитах.

Очень важна не только поглотительная, но и переваривающая способность фагоцитов. Врожденный дефицит переваривающей способности наблюдается при хронической гранулематозной болезни или болезни парадокса. Особенно поражаются наряду с кожей легкие, где развивается гнойно-продуктивный процесс с последующим формированием рубцовых изменений. Причем фагоцитоз вирулентных микроорганизмов осуществляется хорошо, а малопатогенные и сапрофитные не перевариваются. Поглощение микробов не нарушено, но в связи с наследственно-обусловленными нарушениями глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы не образуются активные соединения кислорода, да и не повреждается мембрана микроорганизмов. Поэтому микробы в клетке размножаются, фагоцитоз является незавершенным и дает развитие воспаления, а как его результат, развиваются рубцы.

Большая устойчивость к патогенным пневмококкам связана с тем, что пневмококки не вырабатывают каталазу, но генерируют  $\text{H}_2\text{O}_2$  и, оказавшись внутри фагосомы, погибают, в связи с тем, что миелопероксидаза нейтрофилов и макрофагов защищает организм от грибов, вирусов, бактерий за счет повреждения их мембран. У больных при врожденном дефиците миелопероксидазы развивается, кроме грануломатоза, склонность к кандидомикозу.

При попадании в ткань биологических факторов в первую очередь реагируют такие макрофаги, как гистиоциты, альвеолярные мак-

рофаги, микроглиальные клетки, которые начинают интенсивно фагоцитировать чужеродные структуры с чужеродной генетической информацией. Одновременно с этим, при развитии воспаления, количество нейтрофилов в течение нескольких часов увеличивается, в том числе до 15—20 тыс. в 1 мм<sup>3</sup>. Эта защитная реакция связана со стимуляцией костного мозга лейкоцитарным фактором, особенно т.н. колонию стимулирующим фактором, представляющим комплекс гликопротеинов с молекулярным весом 20 000—50 000.

**Приобретенное** усиление фагоцитоза может наблюдаться при воспалении, лихорадке, небольших интоксикациях, небольших кровопотерях. Наоборот, его недостаточность следует ожидать при приобретенных лейкопениях (ионизирующее излучение, бензол), дефиците энергетического субстрата (голодание, сахарный диабет, гипотироз), при циррозе печени, гломерулонефрите (активация ингибиторов хемотаксиса и торможение эмиграции лейкоцитов).

К неспецифическим защитным реакциям относится и лихорадка, при которой усиливается фагоцитоз и тормозится размножение ряда микробов и вирусов.

Если инфекционный агент проникает через кожу и слизистые и поступает в лимфу и кровь, большое значение имеют гуморальные факторы, среди которых комплемент, лизоцим, интерлейкин-I, С-реактивный белок,  $\alpha$ -интерфероны,  $\beta$ -лизины. Особенно велика роль комплемента. Система комплемента представлена протеолитическими ферментами и регуляторными белками, которые влияют на процессы фагоцитоза, фибринолиза, кининообразования. Как известно, в крови имеются 20 комплементарных факторов, активация которых обычно происходит при взаимодействии антигена с антителом. Это классический путь активации комплемента (рис. 6.1). Возможен и альтернативный или пропердиновый путь с участием микроорганизмов, имеющих большие молекулы полисахаридов в клеточной мембране, вирусов, опухолевых клеток, иммуноглобулинов, паразитов, полисахаридов, эндотоксинов. В любом случае с этим связаны такие процессы, как опсонизация, активация тучных клеток и базофилов, хемотаксис и лизис клеток, т.е. процессы фагоцитоза и образование ряда биологически активных веществ (гистамин, факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, триптаза — простагландины, тромбоксаны и гепарин). В результате образования гистамина, простагландинов,  $C_{5a}$  происходит расширение сосудов и увеличение их проницаемости.

Таким образом, при проникновении микроорганизма во внутреннюю среду комплемент активируется по альтернативному пути, т.е. с активацией  $C_3$ , а при иммунологическом конфликте комплекс антиген-антитело активирует комплемент по классическому пути с образованием первоначально  $C_{3a}$ ,  $C_{5a}$ , способствующих выделению медиаторов из тучных клеток, расширению сосудов, развитию артериальной гиперемии, активации и усилению фагоцитоза нейтрофилов и эозинофилов, лизису чужеродных и поврежденных клеток. Именно с этих процессов начинается острое воспаление, которое рассматривается как защитная реакция.

Итак, комплемент — это вещества белковой природы, являющиеся, как правило, неактивными ферментами и регуляторными белками.

ми. Таким образом, при активации комплемента речь идет об активации ряда ферментов. Понятно, что в ходе эволюции для такой сложной и опасной для организма системы должны были сформироваться тормозные механизмы с помощью ряда регуляторных белков. Такую функцию выполняют ингибитор  $C_1$  — эстеразы и инактиватор  $C_{36}$  анафилатоксин. Благодаря чему невозможна неконтролируемая активация комплемента. (рис.6.1).

Таким образом, активация комплемента обеспечивает защиту организма от любых чужеродных антигенов, в том числе и инфекционных. Однако, как мы увидим позже в разделе «Аллергия», с активацией комплемента связаны и повреждающие его эффекты при развитии аллергических и аутоиммунных реакций, особенно при системной красной волчанке, анемиях и лейкопениях, миокардитах, ревматизме.

При врожденном и приобретенном нарушении комплементарных факторов, а также регуляторных белков нарушаются процессы фагоцитоза и освобождение биологически активных веществ, поэтому в этих случаях будет наблюдаться склонность к инфекционным процессам, воспалению и даже сепсису. Рассмотрим это явление детально.

При врожденном дефиците  $C_1$  невозможна активация системы комплемента по классическому пути и поэтому, вследствие нарушения фагоцитоза и лизиса микробов, наблюдаются повторные и тяжелые гнойные процессы. Наоборот, при врожденном дефиците ингибитора  $C_1$  (эстераза) развивается ангионевротический отек Квинке из-за резкой активации кининообразования.

При врожденном дефиците ингибитора  $C_{36}$  постоянно активируется комплемент  $C_3$ , в результате чего содержание его в крови уменьшается. Хотя количество предшествующих комплементарных факторов ( $C_1$ ,  $C_4$ ,  $C_2$ ) не изменяется, однако из-за дефицита  $C_3$  нарушаются процессы фагоцитоза и лизиса микробов, что проявляется повторными гнойными инфекциями.

При врожденном дефиците  $C_5$  склонность к инфекции также связана с нарушением фагоцитоза и лизиса из-за невозможности образования соответствующих компонентов комплемента.

При рождении ребенка комплемент практически не определяется и в целом у детей на 30 % он ниже, чем у взрослых, что делает понятным их склонность к инфекции и сепсису. Изменения системы комплемента приобретенного характера проявляется в увеличении и уменьшении комплементарных факторов. При формировании инфекционных процессов количество комплемента в крови возрастает, что свидетельствует об усилении защитных механизмов организма. Наоборот, при поражениях печени (цирроз, гепатит, хронический холецистит) нарушается синтез  $C_1$ ,  $C_3$ ,  $C_6$ ,  $C_9$ . С другой стороны, при аллергических, аутоиммунных заболеваниях комплементарные факторы уменьшаются в крови из-за связывания их иммунными комплексами.

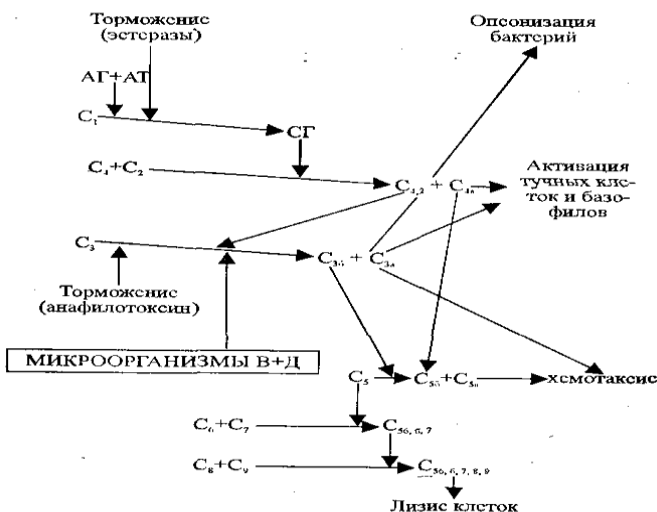


Рис. 6.1. Каскад реакций при активации комплемента (Гайтон)

Пропердин — белок крови, представляет собой нормальное антитело, появляющееся в ответ на иммунизацию веществами полисахаридной природы. Соединяясь с полисахаридами микробной клетки, этот белок активирует комплемент по альтернативному пути. Его защитное действие проявляется в бактерицидном, вирус-нейтрализующем эффекте. При замедленном типе аллергии пропердин является медиатором и поэтому количество его увеличивается. Снижение уровня пропердина в крови, а, следовательно, и его защитных свойств отмечено при тяжелых патологических процессах (шок, лейкозы, хронические инфекции).

Лизоцим (муромидаза) образуется в моноцитах и секретируется во внеклеточную жидкость, вызывая расщепление пептидогликанов мембраны бактерий. Он обнаруживается в таких жидкостях, как кровь, моча, слезная жидкость и обладает бактерицидным действием за счет расщепления полисахаридов микробной оболочки. В условиях патологии снижение количества лизоцима наблюдается обычно при тяжелых токсикоинфекциях, а увеличение его в крови, как правило, — при инфекции и неблагоприятном течении беременности, особенно перед выкидышем.

При инфекции образуется интерлейкин — ИЛ-1, 6, ФНО $\alpha$ , макрофагальный воспалительный белок, эндогенные пирогены, защитная роль которых проявляется в повышении температуры, т.е. формировании лихорадки, а повышение температуры тела задерживает развитие и вызывает гибель многих микробов и вирусов. При воспалении в крови увеличивается количество С-реактивного белка. Он синтезируется в печени и связываясь с мембраной микробов вызывает опсонизацию, усиливает синтез ИЛ-1,6, повышает активность естественных киллеров. Таким образом, за счет стимуляции фагоцитоза, развития лихорадки оказывает защитное действие. Снижение С-реактивного белка в крови отмечено при системной красной волчанке.

$\alpha$ -интерфероны (их существует около 14) образуются клетками, инфицированными вирусами. Выходя из инфицированной клетки и соединяясь со специфическими рецепторами соседних клеток, интерфероны обеспечивают защиту не только против вируса, индуцировавшего интерферон, но и других вирусов. Кроме того, интерфероны усиливают активность т.н. нормальных киллеров, которые способны распознавать зараженные вирусом клетки и уничтожать их еще на ранних стадиях вирусного инфицирования.

Таким образом, интерфероны создают своеобразный барьер для распространения вирусного инфицирования.

Бактерицидное действие на аэробные микроорганизмы оказывают и  $\beta$ -лизины сыворотки крови, которые, вероятно, образуются тромбоцитами в ходе свертывания крови.

При недостаточности барьерных клеточных и гуморальных механизмов защиты сформировались специфические механизмы — иммунологические.

Как известно, иммунитет — это способ специфической защиты организма от всех веществ с чужеродной генетической информацией (Петров Р.В.).

При попадании в организм человека или теплокровных животных чужеродного агента могут формироваться три основные специфические реакции:

1. Иммунитет.
2. Аллергия.
3. Иммунологическая толерантность.

### **Иммунная система**

Иммунная система имеет центральные и периферические образования. Центральные образования представлены клетками костного мозга, тимуса и в эмбриональном периоде печенью, а периферические включают клетки селезенки, лимфатических узлов, пейеровы бляшки кишечника, миндалины, лимфоидные клетки слизистых оболочек. Кроме того, достаточно значительная часть иммунной системы (лимфоциты и макрофаги) циркулирует в крови и лимфе. В целом, если рассматривать в клеточном отношении, то иммунная система представлена лимфоцитами, макрофагами, цитокинами, выполняющими гормональную функцию и регулирующие по принципу обратной связи. Клетки иммунной системы способны мигрировать из крови в лимфу и обратно в кровь. После антигеннезависимой дифференцировки Т и В-лимфоциты покидают вилочковую железу и костный мозг и расселяются в Т и В-зонах иммунной системы. Такие клетки находятся в I (0) фазе клеточного цикла и они готовы к иммунному ответу на действие чужеродного антигена.

Иммунитет подразделяется на два основных типа: клеточный и гуморальный. Формирование этих форм представлено на рис. 6.2, где гемопоэтическая полипотентная стволовая клетка дает начало миелоидной стволовой клетке, из которой в костном мозге образуются также грануло-моно и тромбоциты, в зависимости от того, в какие структуры попадает, превращается в две функционально различные клетки — Т- и В-лимфоциты. Их дифференциация происходит вначале без участия ан-



тигена (антгеннезависимая дифференцировка). В последующем на мембране Т и В-лимфоцитов появляются рецепторы, с помощью которых они распознают антиген и на него реагируют. Для В-лимфоцитов это IgM, а для Т-лимфоцитов –  $\alpha$  и  $\beta$ -цепи иммуноглобулинов.

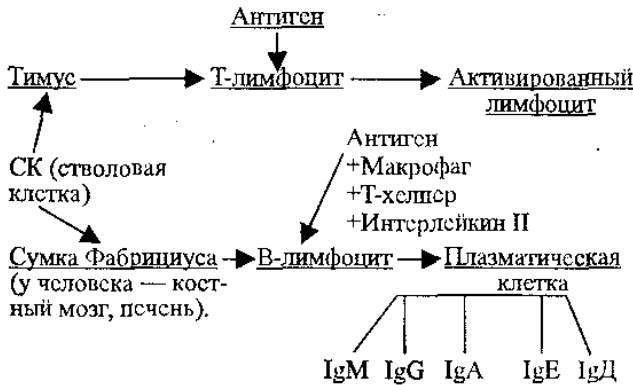


Рис. 6.2. Образование сенсбилизированных лимфоцитов и иммуноглобулинов

В селезенке, пейеровых бляшках кишечника находятся преимущественно В-лимфоциты, а в коже и периферических узлах Т-лимфоциты (регуляторные и цитотоксические). Интересно, что В-лимфоциты, секретирующие IgA находятся в основном в слизистых оболочках, а секретирующие IgM, IgG в органах.

В настоящее время известно, что в результате созревания Т-лимфоцитов образуются три группы клеток (рис. 6.3).

Все эти клетки, созревшие в тимусе, поступают в кровь и ткани, составляя т.н. периферическую популяцию, имеющую характерные антигенные рецепторы на своих мембранах. На поверхности всех Т-лимфоцитов имеются антигенраспознающие рецепторы, позволяющие распознавать любой чужеродный антиген, попадающий в организм. Кроме того, в зависимости от наличия гликопротеинов на поверхности Т-лимфоцитов, они подразделяются на CD-4 и CD-8. Это трансмембранные белки. В тимусе имеются обе эти группы Т-лимфоцитов. Зрелые же клетки имеют на своей поверхности либо CD-4, либо CD-8, но не оба. По современным данным CD-4+ Т-лимфоциты-хелперы превращаются в Th-1 или Th-2. Th-1 принимает участие в формировании гиперчувствительности замедленного типа, а Th-2 включает синтез IgE и их фиксацию на тучных клетках, эозинофилах (гиперчувствительность наследственного типа), CD-4 рецептор обнаружен также и на мембранах макрофагов, эозинофилов, а CD-8+ - Т-лимфоциты-киллеры. CD-8+ лимфоциты обеспечивают отторжение трансплантата, аутоиммунные реакции и разрушение опухолевых и вирусинфицированных клеток. В крови первых содержится 55-60%, а вторых 20-30%. Их соотношение определяет силу иммунного ответа. Изменилось представление о Т-лимфоцитах-супрессорах. Супрессия иммунного ответа связана с рядом процессов (элиминация антигена, секрецией, торможением, пролиферацией, апоптоз активированных лимфоцитов) После распознавания Т-лимфоцит размножается, образуя клон (группу) клеток, обладающих

специфичностью и обеспечивающий иммунный ответ. В крови человека содержится 75 % Т-лимфоцитов, 15 % В-лимфоцитов и 10 % нулевых клеток. Последние – это большие гранулярные лимфоциты, вызывающие гибель клеток, несущих чужеродную генетическую информацию. Выделяют две группы таких лимфоцитов: естественные киллеры, которые распознают опухолевые клетки, лимфоциты, активированные на пищевые антигены, аллоантигены плода и разрушают их; и лимфоциты, обладающие антитело-зависимой клеточной токсичностью. На их поверхности имеются Fc-рецепторы. Они взаимодействуют с клетками на поверхности которых фиксированы антитела и разрушают их. Последние лимфоциты циркулируют преимущественно в крови.

В морфологическом отношении Т-цитотоксические лимфоциты также имеют особенности, т.е. на мембране такого сенсибилизированного лимфоцита содержится около 100 000 антиген-связывающих рецепторных молекул, которые никогда не секретируются во внутреннюю среду, но при связывании которых с антигеном выделяются переваривающие лизосомальные энзимы, оказывающие цитотоксический эффект. Полагают, что Т-цитотоксическая клетка сама не лизируется и может участвовать в нескольких циклах лизиса цитокинами. Причем первоначально атакуемая клетка набухает, вероятно, за счет изменения проницаемости мембран и водно-электролитного обмена. Такого рода сенсибилизированные лимфоциты играют огромную роль в разрушении опухолевых клеток, клеток инфицированных вирусами, а также при формировании гиперчувствительности замедленного типа, в том числе и при пересадке органов.

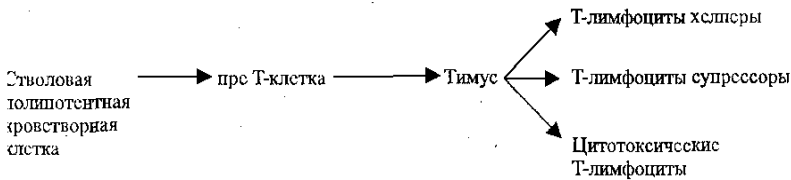


Рис. 6.3. Основные группы Т-лимфоцитов (У. Пол)

Кроме цитотоксических Т-лимфоцитов, наиболее многочисленными являются Т-лимфоциты — хелперы. Основное их назначение заключается в активации В-клеток, Т-клеток и супрессорных Т-клеток в присутствии антигена.

Известно, что в отсутствии Т-лимфоцитов — хелперов, все вышеперечисленные клетки очень плохо активируются антигеном. Это связано с тем, что Т-хелперы образуют вещества, названные лимфокинами, с помощью которых и увеличивается синтез антител, с участием интерлейкина II стимулируются Т-цитотоксические и Т-супрессорные клетки, а также с помощью такого лимфокина, как фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, активируется система макрофагов, в том числе в направлении усиления их фагоцитарной активности. Что касается Т-супрессоров, то они подавляют активность и цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперных, в результате чего они названы как регулирующие клетки. Функционируют они, вероятно, по

принципу обратной связи и обеспечивают наряду с подавлением иммунитета иммунологическую толерантность.

Как показано на рис. 6.2, в формировании гуморальной формы иммунитета принимают участие клетки, образуемые полипотентной стволовой кровяной клеткой, но они у птиц проходят через сумку Фабрициуса (*Bursa Fabricius*) — отсюда и название — В-лимфоциты. У человека такую функцию выполняет костный мозг.

В-лимфоциты образуются из стволовой клетки в костном мозге и не требуют, в отличие от Т-лимфоцитов, прохождения через тимус.

Выделяют  $B_1$  и  $B_2$ -лимфоциты (на мембране имеется рецептор CD-5). CD-5 В-лимфоциты продуцируют иммуноглобулины без кооперации с Т-лимфоцитами.

Первая фаза созревания В-лимфоцитов – антигеннезависимая и заключается в образовании зрелого покоящегося В-лимфоцита, на поверхности которого имеется антигенраспознающий рецептор (мономерный IgM), который взаимодействует с одним или группой близкородственных антигенов. В организме каждого человека имеется  $10^7$ - $10^9$  специфических рецепторов.

Считают, что находящиеся на поверхности покоящихся В-лимфоцитов иммуноглобулины секретируются в кровь, образуя так называемые естественные антитела. Они взаимодействуют с любым попадающим в организм антигеном (бактерии, вирусы, растворимые антигены), образуя иммунный комплекс, активирующий систему комплемента и увеличивает интенсивность фагоцитоза. Выделяют тимуснезависимый и тимус-зависимый иммунный ответ. Первый формируется В-лимфоцитами при контакте их с полисахаридами капсулы бактериальной клетки с образованием клона специфически реагирующих В-клеток и при этом происходит быстрое увеличение в крови антител только одного класса (IgM). Клетки иммунологической памяти не накапливаются и через 1-2 недели секретирующие антитела клетки погибают и элиминируются. При втором (тимус-зависимом) иммунном ответе для продукции антител с Т-лимфоцитами-хелперами (CD4+клетки). При этом антиген соединяется с антигенраспознающим рецептором В-лимфоцита, поглощается им и переваривается с последующим появлением компонентов антигена на поверхности мембраны и образованием комплекса с молекулами гистосовместимости класса II. Этот комплекс распознается рецепторами Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+), а последний образуя интерлейкины (ИЛ-2, 4, 5) стимулирует образование клона В-лимфоцитов их дифференциацию в плазматические клетки. Для этого кроме образующих интерлейкинов необходима связь белков находящихся на мембране Т- и В-лимфоцитов (костимулирующие факторы). На Т-лимфоцитах – это CD40 L, а на В-лимфоцитах CD40. только в этом случае образуются плазматические клетки, которые секретируют вначале IgM, а затем синтез иммуноглобулинов переключается на IgG, IgA, IgE, через несколько дней они погибают.

При формировании Т-зависимого иммунного ответа обязательно накапливаются клетки иммунологической памяти (В-лимфоциты), имеющие на мембране рецептор к IgG и в меньшей мере IgM. Поэтому при

повторном контакте с антигеном происходит быстрое и более сильное накопление антител.

Как уже говорилось, первыми синтезируются IgM, которые представляют 5 иммуноглобулинов G, соединенных в области Fc компонента. Количество IgM увеличивается при вакцинации, воспалении, системных заболеваниях. Они соединяются с мембраной грамотрицательных бактерий. На каждый новый антиген вначале образуется IgM. IgM это естественные антитела и у ребенка они образуются до контакта его с антигеном. Затем синтезируются IgG, которые циркулируют в крови и представлены четырьмя классами. IgG<sub>1</sub>-IgG<sub>4</sub>. IgG<sub>1</sub> больше всего в сыворотке крови (70 %). Важным их свойством является проникновение через плаценту (IgG<sub>1,3,4</sub>) и обеспечение защиты плода и способность их активировать комплемент по классическому и альтернативному пути (IgG<sub>4</sub>). IgG – образуется в процессе гипосенсибилизации (блокирующие антитела). Образующиеся IgE антитела фиксируются на мембранах тучных клеток и базофилов и играют важную роль в развитии немедленного типа аллергических реакций, иммунитете против гельминтов. Это важный фактор защиты внутренней среды против чужеродных антигенов, ибо если IgA на поверхности слизистых не способны инактивировать его, после проникновения он связывается с IgE на поверхности тучных клеток и базофилов с выделением vasoактивных веществ и стимуляции фагоцитоза. IgA антитела обнаружены на поверхности слизистых желудочно-кишечного, дыхательного, урогенитального тракта, а также в молоке, слезной жидкости, слюне. Они выполняют важную защитную функцию, предотвращая проникновение инфекции во внутреннюю среду организма. Особенно это важно при кормлении новорожденных детей материнским молоком, что предупреждает заселение кишечника грам-отрицательной микрофлорой, что и обеспечивает иммунитет у детей первых месяцев жизни к кишечным инфекциям. Функция IgD не совсем ясна. Полагают, что они выполняют функцию рецепторов на мембране В-лимфоцитов. Снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови (IgM, IgG, IgA) не сопровождается развитием определенных заболеваний, но закономерно ведет к склонности к инфекционным, воспалительным заболеваниям, хронизации процесса.

Развивающаяся гиперглобулинемия имеет различное патогенетическое значение. При аллергии и аутоиммунных процессах – это важный фактор повреждения. При злокачественных опухолях, их метастазах, воспалении, интоксикациях однозначную трактовку этого феномена дать трудно. Это и компенсаторная реакция организма и, возможность, дополнительного повреждения.

Имеются различия в иммунологическом ответе при первичном и вторичном контакте организма с антигеном. Это также делает понятным, почему при вакцинации требуется неоднократное введение антигена, точно так же и степень выраженности аллергической реакции будет более выражена при повторном контакте с аллергеном (рис. 6.4).

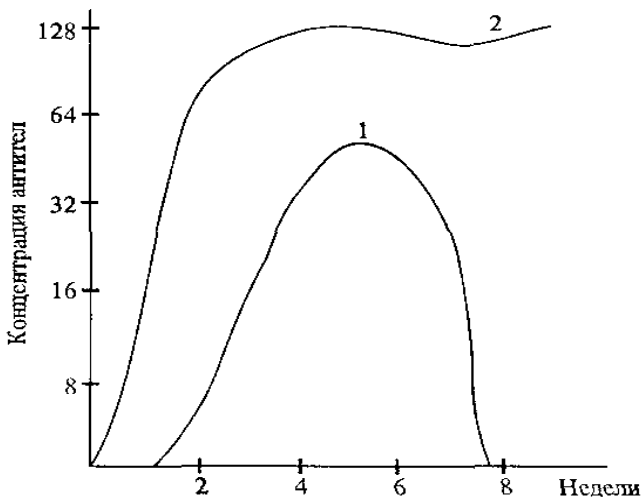


Рис. 6.4. Динамика титра антител при первичном (1) и вторичном (2) контакте с антигеном (Гайтон)

Нарушения иммунитета могут проявляться:

- 1) в снижении иммунологических реакций (иммунодефицит);
- 2) активации иммунологических реакций (аллергия);
- 3) дисфункции (гаммапатия);
- 4) толерантности.

#### **Нарушения иммунитета:**

А) Активация:

1. повышение иммунитета (вакцинация, воспаление, лихорадка).
2. активация иммунитета (аллергия).

Б) Снижение иммунитета (иммунодефицит):

1. врожденный (гуморальный и клеточный):
  - а) агаммаглобулинемия
  - б) недостаточный синтез IgG, IgA.

Последствия – склонность к инфекциям у детей.

Врожденный клеточный – склонность к опухолям, вирусным, грибковым процессам.

При поражении стволовой клетки – нарушается клеточный и гуморальный иммунитет – плод нежизнеспособный, завершается выкидышем или гибель в раннем постнатальном периоде.

#### **Приобретенный иммунодефицит**

По механизму развития:

1. Поражение органов иммунитета (СККД, цитостатики, облучение)
2. Опосредованное подавление иммунитета (стресс, сахарный диабет, опухоли)
3. При недостатке белка (обширные ожоги, голодание, нефротический синдром, гепато-ренальная недостаточность).

### **Иммунологическая толерантность**

Способность иммунной системы распознавать антиген, специфически реагировать без патологических проявлений.

1. Естественная. В 1945 году Оуэн обнаружил у телят близнецов эритроциты другого теленка. Циркулировали в крови. Введенные чужеродные эритроциты разрушались.
2. Индуцированная (вызванная) – большие дозы глюкокортикоидов, цитостатиков, введение больших доз антигена (иммунологической паралич, малые дозы антигена).

### **Дисфункция иммунитета (гаммапатия)**

Наблюдается при злокачественных новообразованиях (злокачественная лимфома, плазмацитома, лимфома Вальденстрома).

Характеризуется избыточным образованием иммуноглобулинов с измененной структурой или отдельные их цепи.

Классифицируется на:

1. Моноклональные (IgG, IgA) – увеличивается один класс иммуноглобулинов.
2. Поликлональные (более часто). При этом образуется много участков плазмноклеточного перерождения костного мозга.

Следствие: повышение вязкости крови, протеинурия, возможные переломы и склонность к инфекции.

Главное назначение иммунной системы заключается в поддержании гомеостаза организма за счет формирования реакций в ответ на попадание в организм чужеродного антигена, в том числе и инфекционного происхождения, уничтожения и элиминации опухолевых клеток в организме (иммунологический надзор с подключением в последующем не только системы комплемента, но и формирования воспаления).

**Иммунодефициты.** Снижение интенсивности иммунитета может быть первичным (врожденным) или вторичным (приобретенным). Врожденные или наследственно обусловленные иммунодефицитные состояния могут возникать на различных уровнях формирования клеточного или гуморального иммунитета с различными последствиями для организма. При поражении стволовой клетки развитие ребенка невозможно и во внутриутробном периоде завершается выкидышем или гибелью в раннем постнатальном периоде. По данным А. Роит, иммунная система может быть восстановлена пересадкой костного мозга от брата или сестры. К моменту рождения ребенка иммунологическая система не сформирована, также как и система комплемента, т.е. у ребенка имеются явления первичного иммунодефицита. В.В. Чиркин с соавт., 2002 г. отметили интересное не зависящее от погоды колебание приобретенной иммунологической реактивности и склонность к заболеваниям, которое регистрируется ежегодно примерно за две недели до и после дня рождения и через 6 месяцев после рождения.

Впервые врожденная недостаточность гуморального типа иммунитета описана Бруттоном в 1952 году у мальчика, в крови которого отсутствовали  $\gamma$ -глобулины. Дети с таким дефектом склонны к повторяющимся гнойным инфекциям.

Обнаружена врожденная недостаточность IgA и IgG. Причем у детей выявляется склонность к инфекциям дыхательных путей. Кстати, де-

фицит IgG отмечен и у недоношенных детей, повышенная склонность к инфекции у которых хорошо известна. Нарушение переключения синтеза IgM на IgG, как первичный иммунодефицит характеризуется длительным синтезом IgM. Считают, что возбудители кишечных инфекций, поэтому не дают длительного иммунитета, т.к. не формируются клетки иммунологической памяти. Нарушения гуморального и клеточного иммунитета выявляются, как правило, сразу после рождения или в первые годы жизни. Недостаточность гуморального иммунитета проявляется рецидивирующими тяжело протекающими инфекционными процессами, вызванными инкапсулированными микроорганизмами, а недостаточность клеточного иммунитета тяжелыми, прежде всего, оппортунистическими инфекциями, вирусными и грибковыми процессами. При обследовании детей с иммунодефицитом обнаруживается снижение массы тела, задержка развития, органомегалия, дерматиты и кандидоз слизистой оболочки рта.

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты наблюдаются:

1. При старении организма (после 60 лет возрастает склонность к инфекционным и опухолевым процессам).
2. При действии неблагоприятных экологических факторов (загрязнение воздуха, пищи) и производственных вредностей.
3. При недостаточном и избыточном питании, дефиците витаминов.
4. При инфицировании вирусом СПИДа.
5. При стрессе (у спортсменов), при шоке, опухолях.
6. Сахарном диабете.
7. При потере больших количеств белка (нефротический синдром, обширные ожоги, энтеропатии).
8. Голодании.
9. При действии ионизирующих излучений и интоксикациях (бензол, толуол).
10. Передозировке лечебных воздействий ( $\gamma$ -облучение, цитостатики, стероиды).
11. При хроническом лимфолейкозе, миеломе, макроглобулинемии Вальдестрема нарушается преимущественно В-система иммунитета.
12. При лимфогрануломатозе, лепре, вирусных инфекциях стареет преимущественно Т-система иммунитета.

В целом по механизму развития иммунодефицита можно разделить на следующие группы:

1. В результате непосредственного поражения системы иммунитета (СПИД, действие цитостатиков, бензола, ионизирующих облучений, лейкозах).
2. Опосредованном подавлении иммунитета (стресс, сахарный диабет, опухоли).
3. При недостатке, потере белка или нарушении его синтеза (экзо- и эндогенное голодание, нефротический синдром, печеночная недостаточность).

В классическом виде приобретенный иммунодефицит развивается при инфицировании вирусом СПИДа, происходящим половым путем или при различных инъекциях жидкостей. 80 % инфицированных СПИДом погибает в первые два года, особенно вследствие пневмонии. Это связано с поражением Т-хелперов. Поэтому вследствие ослабления кооперации

иммунокомпетентных клеток нарушается гуморальный иммунитет. При СПИДе человек становится беззащитным, в том числе и к действию условно-патогенных микроорганизмов и цитомегаловируса.

Становится понятным, почему у больных СПИДом снижается количество лимфоцитов, невозможна или становится очень слабой иммунизация любым антигеном.

При действии ионизирующих излучений, ряда химических факторов или лечебных воздействий, типа цитостатиков или стероидов, на первый план выступает подавление иммунитета за счет торможения процессов митоза в тимусе и лимфоидных узлах.

При стрессе, сахарном диабете, вследствие активации системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, увеличении количества глюкокортикоидов, тормозятся процессы митоза в тимусе и лимфоидных узлах. Поэтому на первый план выступает нарушение антителиобразования. Именно поэтому и при шоках различного генеза и опухолях отмечается склонность к инфекционным процессам.

При потере больших количеств белка, при голодании возникают нарушения, особенно белкового обмена, также обязательно активируется система гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников. Превалирует распад эндогенного белка в тканях и торможение митоза в тимусе и лимфоидных узлах, следствием которого и будет формирование приобретенного иммунодефицита.

**Иммунологическая толерантность** — это способность иммунологической системы распознавать антиген и специфически реагировать на него без внешних патологических проявлений. Известны следующие формы иммунологической толерантности:

1. Естественная или врожденная (Оуэн, Медауэр).
2. Приобретенная:
  - а) высокодозовая (иммунологический паралич). (Фелтон);
  - б) низкодозовая (Дрессер);
  - в) лекарственно индуцированная.

В 1945 году Оуэн обнаружил у близнецов-телят эритроциты с антигенами другого близнеца, причем нормально функционирующие. В то время, как введение чужеродных эритроцитов заканчивается достаточно быстро их элиминацией. Было сделано предположение, что во внутриутробном периоде чужеродный антиген, контактируя с иммунной системой, в последующем воспринимается как собственный антиген. Действительно, исследованиями Медавара было показано, что введение антигена в пре- или неонатальном периоде вызывает такое изменение иммунологической реактивности, что в последующем у взрослых введение того же самого антигена не сопровождается его элиминацией. Именно таким образом удалось добиться отсутствия отторжения трансплантата кожи после предварительного введения этого антигена в пренатальном периоде. Механизмы врожденной иммунологической толерантности неясны. Предложено несколько гипотез: элиминация во внутриутробном периоде клона клеток, способных реагировать специфически, активация Т-супрессоров.

**Иммунологический паралич.** Иммунологический паралич можно индуцировать у взрослых животных введением и очень высоких и низких доз антигена. Причем белковые антигены более толерантны в растворимом, нежели агрегированном состоянии, поскольку контакти-



ругуют с лимфоцитами без предварительной обработки их макрофагами. При этом было показано, что при высоких дозах Т-лимфоциты способны отвечать на антиген, а при низких — Т- и В-клетки. Полагают, что основное значение в иммунологической толерантности принадлежит Т-клеткам. Вероятно, и естественная иммунологическая толерантность связана с постоянным контактом циркулирующих аутоантигенов. Однако при небольшой концентрации антигена и слабой склонности к нему В-клеток активация Т-клеток может также происходить.

Лекарственно индуцированная толерантность воспроизводится введением больших доз глюкокортикоидов или цитостатиков и направлена на угнетение иммунитета.

**Гаммапатии.** Гаммапатии представляют собой расстройства иммунной системы, наблюдаемые при различных патологических процессах и характеризующиеся увеличением гамма-глобулинов в крови. Это обусловлено появлением клона клеток, синтезирующих отдельные группы иммуноглобулинов или иммуноглобулины с измененной структурой или же, наконец, отдельные их цепи (Р.В. Петров).

По происхождению иммуноглобулины классифицируются на моно- и поликлональные. При моноклональных гаммапатиях увеличивается один класс иммуноглобулинов или их цепи. Клинически это проявляется в виде злокачественных новообразований (миелома Вальденстрема, злокачественная лимфома, плазмоцитомы). При моноклональных гаммапатиях увеличиваются преимущественно IgG и IgA.

Чаще встречаются поликлональные гаммапатии, при которых наблюдается много участков плазмоклеточного перерождения костного мозга. Обычно увеличение гамма-глобулинов в крови повышает вязкость крови, кровотоочивость (из-за связывания с плазменными факторами крови), нарушает микроциркуляцию, усиливает преципитацию ниже 37 °С, протеинурию. Возможны переломы костей и присоединение инфекции.

## ГЛАВА 7. ФОРМИРОВАНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Учение об аллергии возникло в начале XX века, но ему предшествовало активное накопление знаний. Так, древнегреческие врачи описали гибель человека от укуса пчелы. Загадочная смерть сегодня рассматривается нами как печальный финал анафилактического шока. В средние века Авиценна дал классическое описание заболевания, именуемого сегодня бронхиальной астмой. Джон Босток систематизировал клинические признаки сенной лихорадки, а английский врач Чарльз Блекли в 1873 году установил ее причину, указав на этиологическое значение пыльцы цветов и трав.

Однако до начала XX века аллергические заболевания описывались только эпизодически. С 90-х годов XIX века, когда с целью лечения стали применять лечебные сыворотки, которые назначались неоднократно одному и тому же больному, врачи смогли отметить появление тяжелых клинических признаков в виде резкого испуга, побледнения, падения артериального давления. Такое состояние настораживало

врачей, ибо создавалось впечатление, что вместо безвредной сыворотки больному введен яд.

Повышение чувствительности морских свинок к лошадиной сыворотке было отмечено в лабораториях, где эти животные использовались для титрования лечебных сывороток. В эксперименте подобные явления впервые целенаправленно исследовались французскими учеными Рише и Портье. С 1902 года они пытались найти меры предохранения против ядовитых веществ. Вот как описывает это сам Рише: «Во время специальной морской экспедиции нами было сделано несколько опытов с ядовитыми щупальцами. Вернувшись в Париж, я хотел продолжить свои изыскания, но не мог этого сделать из-за отсутствия тропических водных животных. Тогда я стал собирать актиний, которых можно добывать в любом количестве. Сначала надлежало определить токсическую дозу экстракта актиний. Я довольно быстро нашел смертельную дозу, однако необходимо было для ее воздействия выждать несколько дней, т.к. яд актиний вызывал смерть собаки лишь через довольно долгий срок — 3, 4—6 дней и 8 дней. Естественно, среди собак выжили те, которые не получили полной смертельной дозы; из экономии я сохранил их в лаборатории, чтобы позднее сделать им вторую инъекцию, ибо через 3—4 недели они оказались абсолютно выздоровевшими и ничем не отличались от нормальных собак. И вот случился экстраординарный факт. Весьма слабая доза экстракта убивала этих «выздоровевших собак». Чтобы убедиться в том, что я не ошибаюсь, я вновь проделал решающий опыт, большой сильной собаке привил 1 мл на кг веса глицеринового экстракта яда актиний. Она выжила, и через четыре недели к ней вернулась вся ее красота и сила. Однако спустя четыре недели этой собаке впрыснули 0,1 мл яда на кг веса, она через две минуты свалилась и погибла при резком кишечном кровотечении и параличе нервной системы».

Таким образом, вместо предохранения против действия ядовитых веществ ученые обнаружили повышение чувствительности, отсутствие защиты. Это состояние Рише и Портье назвали анафилаксией, что дословно означает беззащитность (*ana — против, filaxis — защита*). За это открытие им была присуждена Нобелевская премия.

В 1903 году Аргюс, а двумя годами позже русский ученый П.П. Сахаров отметили, что повторные подкожные введения сыворотки крови с интервалами в 6—7 дней дают развитие местного воспаления после 3—6-го введения.

К тому времени относятся исследования И.И. Мечникова и его учеников, которые показали возможность выработки антител у кроликов и морских свинок по отношению к собственным сперматозоидам, эритроцитам и тканям почки.

Австрийский педиатр Пирке, изучая реакции детей при сывороточных и инфекционных заболеваниях, заметил, что переболевшие дети иначе реагируют на сыворотку и инфекционных агентов, чем здоровые: чувствительность их повышается. Это изменение реактивности Пирке в 1906 году предложил назвать аллергией. Таким образом, под аллергией Пирке подразумевал измененную, а точнее, повышенную чувствительность.

## **Общие закономерности формирования аллергических реакций**

**Аллергия** — состояние измененной реактивности организма в виде повышения чувствительности его к повторным воздействиям аллергенов, в основе чего лежат иммунологические механизмы. Аллерген представляет собой вещество антигенной или гаптенной природы, способное сенсибилизировать организм и вызвать аллергию.

В формировании любой аллергической реакции выделяют 3 стадии (А.Д. Адо).

**1-я - иммунологическая стадия**, основу которой составляют иммунологические сдвиги и взаимодействие аллергена с материальным субстратом сенсибилизации (антителами и Т-лимфоцитами).

**2-я - патохимическая стадия** возникает в результате повреждения клеток комплексом аллерген — антитело или аллерген — Т-лимфоцит. Сопровождается нарушением активности ферментных систем и образованием медиаторов аллергии.

**3-я - патофизиологическая стадия** включает нарушения специфических функций органов и систем под влиянием медиаторов аллергии или в результате прямого воздействия на клетки комплекса аллерген — антитело.

Развитие аллергических реакций невозможно без наличия двух важнейших условий: сенсибилизации организма и повторности воздействия на него аллергена.

### ***Иммунологическая стадия***

Иммунологическая стадия аллергических реакций включает развитие сенсибилизации и взаимодействие аллергена с материальным субстратом, обеспечивающим сенсибилизацию (т.е. с антителами и сенсибилизированными Т-лимфоцитами).

**Сенсибилизация** — это процесс формирования повышенной чувствительности, в основе которого лежат иммунологические механизмы. Вещества, вызывающие сенсибилизацию, как указано выше, получили название аллергенов. Время между проникновением в организм аллергена и возникновением к нему повышенной чувствительности носит название периода сенсибилизации.

Различают активную и пассивную сенсибилизацию. Для активной сенсибилизации необходимо внедрение в организм аллергена, при пассивной сенсибилизации переносят в интактный организм материальный субстрат сенсибилизации (антитела или сенсибилизированные лимфоциты), образованный активно в другом организме.

Количество аллергенов в окружающей человека среде необычайно велико, что затрудняет создание рациональной классификации. В настоящее время описано около 20 тысяч аллергенов и все они подразделяются на экзогенные, попадающие в организм из внешней среды, и эндогенные, возникающие в самом организме — аутоаллергены.

Экзоаллергены разделяют на аллергены неинфекционного и инфекционного происхождения. Среди аллергенов неинфекционного происхождения выделяют бытовые (домашняя пыль, синтетические изделия, клещи рода *Dermatophagoides*, тараканы, 80% больных бронхиальной астмой страдают повышенной чувствительностью к бытовым аллергенам, косметические средства), эпидермальные (волосы, перхоть,

шерсть животных), инсектные аллергены, лекарственные (антибиотики, сульфаниламиды, барбитураты, иодиды, хлорамин и др.) и простые химические вещества.

Очень часто сенсibilизация вызывается пылью цветов, трав, деревьев, а также пищевыми продуктами (белками и желтками яиц, рыбой, цитрусовыми, шоколадом, мясом, овощами, орехами, мукой).

Широкое распространение искусственного вскармливания, раннее введение питательных смесей, приготовленных из коровьего молока, ведут к увеличению числа случаев сенсibilизации к пищевым аллергенам. Доказано, что практически любой пищевой продукт может стать аллергеном и вызывать состояние сенсibilизации. Наиболее часто встречается сенсibilизация к коровьему молоку, а по данным Gerogd, 7,5 % детей, находившихся на искусственном вскармливании, имеют аллергию к коровьему молоку. По сведениям Т.С Соколовой, пищевая аллергия выявляется у 40 % детей первых лет жизни с аллергическими заболеваниями. У взрослых 36 % всех больных с аллергией имеют повышенную чувствительность к пищевым веществам. Клинические наблюдения показывают уменьшение пищевой аллергии у детей с возрастом, что объясняется созреванием ферментативных функций желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринных и иммунологических систем организма.

К аллергенам инфекционного происхождения относят бактерии, вирусы, грибки, их споры, гельминты. Уже этот неполный перечень аллергенов свидетельствует об огромном количестве их в окружающей человека среде. В настоящее время описано около 5 тысяч аллергенов. Если аллерген имеет белковую природу, его называют полным аллергеном. Простые химические соединения (гаптены) приобретают аллергенные свойства только после образования комплекса с тканевыми или сывороточными белками.

У детей выявлена определенная последовательность в развитии сенсibilизации к экзогенным аллергенам. Наиболее рано, на 6—7 месяце жизни, выявляется сенсibilизация к пищевым аллергенам. К 2—3 годам появляется сенсibilизация к домашней пыли и пыльце трав, достигающая высокого уровня к 4—5 годам. Сенсibilизация к пищевым аллергенам в это время несколько уменьшается.

Важное значение в развитии сенсibilизации принадлежит аутоаллергенам. Основоположником учения об аутоаллергии является И.И. Мечников, который разработал концепцию об аутоцитотоксинах по отношению к сперматозоидам и эритроцитам, а его ученик В. Линдеман распространил учение о цитотоксинах на патологию почек. Аутоаллергические реакции, возникающие в результате повреждения различных органов и тканей комплексом аутоантиген + материальный субстрат сенсibilизации, получили название аутоагрессивных или аутоиммунных процессов. Аутоаллергическим реакциям придается большое значение в патогенезе многих заболеваний крови, нервной системы, внутренних органов, соединительной ткани.

Эндоаллергены (аутоаллергены), по классификации А.Д. Адо, подразделяют на естественные (первичные) и приобретенные (вторичные). Естественными эндоаллергенами являются компоненты собственных тканей, относящихся к «забарьерным органам» (мозг, хруста-

лик глаза, половые железы, щитовидная железа и др.); антигены забарьерных тканей не поступают в кровоток, а лимфоциты не могут проникнуть в эти ткани через гистогематические барьеры (гематоэнцефалический, гематофтальмический и др.), вследствие чего иммунологическая толерантность к указанным антигенам отсутствует. При повреждении либо повышении проницаемости гистогематических барьеров контакт данных антигенов с лимфоцитами становится возможным и возникает аутоаллергическая реакция.

Среди приобретенных эндоаллергенов выделяют два вида: неинфекционные и инфекционные. При этом аутоаллергические свойства приобретает измененная ткань организма, подвергающаяся денатурации под влиянием неинфекционного (ожог, холод, химическое и лучевое поражение) или инфекционного (микробы, токсины, вирусы) агента. Возможно образование комплексных аутоаллергенов (ткань + микроб, ткань + токсин).

В последние годы Р.В. Петровым внесено предложение пересмотреть приведенную классификацию эндоаллергенов, исключив из нее вторичные (приобретенные) аутоаллергены, т.е. антигенные компоненты собственных тканей, модифицированные (денатурированные) физическими, химическими или микробными воздействиями. С точки зрения Р.В. Петрова, модифицированный антиген следует рассматривать как новое, чужое для данного организма вещество, фактически представляющее собой экзогенный антиген, возникший на основе собственного белка. Однако модифицированные антигены могут обеспечить срыв естественной толерантности по отношению к немодифицированным собственным антигенам с развитием аутоиммунных реакций.

Приведенные новейшие представления, бесспорно, заслуживают внимания, нуждаются во всестороннем обсуждении и еще раз подчеркивают сложность вопроса о классификации аллергенов.

В эксперименте для активной сенсibilизации может быть использован любой аллерген. Но чаще всего применяют белок сыворотки (лошадиной, бычьей) или же инфекционные аллергены (БЦЖ или туберкулезная палочка).

Аутоаллергические процессы в эксперименте моделируются путем сенсibilизации животных экстрактами органов, вводимых в чистом виде или в смеси с наполнителем Фреунда (состоящего из ланолина, вазелинового масла и туберкулезных микобактерий), а также иммунными сыворотками, содержащими специфические антитела к соответствующим органам: почкам, сердцу, мозгу и т.д.

### ***Факторы, определяющие сенсibilизацию***

Развитие сенсibilизации и степень ее выраженности зависят от многих факторов, среди которых следует отметить характер аллергена, его физическое состояние и дозу, пути внедрения в организм, принадлежность животного к определенному биологическому виду, состояние организма, в частности, его возрастные особенности, функциональную активность систем, регулирующих иммунологические реакции, наличие наследственного предрасположения к аллергии, особенности питания.

Сенсibilизацию могут вызывать минимальные дозы аллергена (например, десятые и тысячные доли миллилитра лошадиной сыво-

ротки), но достаточно выраженную сенсibilизацию создают оптимальные дозы, варьирующие в зависимости от вида животных. Так, морские свинки могут быть сенсibilизированы однократным подкожным введением 0,01 мл лошадиной сыворотки. Для кроликов необходимо введение той же сыворотки из расчета 2—2,5 мл на 1 кг веса животного. Сенсibilизацию собак лошадиной сывороткой осуществляют троекратно путем подкожных и внутривенных инъекций в течение 3 суток по 0,3 мл на 1 кг веса. Значительное превышение вводимых доз сыворотки в сравнении с оптимальными могут вызвать вместо сенсibilизации явления иммунологического паралича.

Крысы сравнительно слабо сенсibilизируются, но при увеличении аллергизирующего действия антигенов с помощью, например, наполнителя Фреунда сенсibilизация крыс формируется в достаточной степени хорошо.

Основные пути сенсibilизации человека — накожный, внутрикожный, подкожный, внутривенный, встречающийся при введении лекарственных веществ. Если аллерген находится в распыленном состоянии, сенсibilизация происходит через дыхательные пути. Возможна сенсibilизация через желудочно-кишечный тракт, что облегчается при повреждении эпителия, уменьшении активности пищеварительных ферментов, вследствие чего всасываются крупномолекулярные соединения с антигенными свойствами. Этим, вероятно, объясняется повышенная чувствительность детей к яичному белку, молоку и другим пищевым продуктам. Возможна внутриутробная сенсibilизация плода через плаценту или околоплодную жидкость от сенсibilизированной матери.

По данным А.Д. Адо и его сотрудников, аллергические проявления развиваются в наибольшей степени в том органе, через который внедряется аллерген.

Значение возрастного фактора демонстрируется низкой аллергической реактивностью у пожилых людей (после 70—80 лет) и детей первого года жизни (за исключением сенсibilизации к пищевым аллергенам), что объясняется в первом случае инволюцией, во втором — незрелостью иммунной системы.

Выраженность сенсibilизации зависит также от времени, прошедшего от момента воздействия аллергена, вызывающего этот процесс. Считают, что максимальная степень сенсibilизации регистрируется через 2—3 недели, а ее интенсивность позже постепенно снижается.

У собак длительность белковой сенсibilизации составляет в среднем 50—60 дней; по данным А.Д. Адо, она сохраняется до одного года и даже более. В наиболее яркой форме состояние сенсibilизации у морских свинок продолжается 2—3 месяца, а у кроликов — 8—9 месяцев. У человека сенсibilизация сохраняется в течение всей жизни, хотя ее выраженность со временем уменьшается.

В настоящее время можно считать установленным наличие наследственного предрасположения к аллергии. По данным А.Д. Адо, 50 % лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, имеют родственников с различными формами аллергии; в целом 6—12 % населения страдает аллергическими болезнями семейного типа. У человека гены, определяющие предрасположение к аллергии, локализируются в генетической системе, обозначаемой комплексом HLA. Установлена связь между наличием

определенных генов системы HLA и развитием коллагенозов, включая системную красную волчанку и ревматоидный артрит. Аллергическая конституция наследуется нередко по доминантному типу с высокой пенетрантностью. Механизмы предрасположения к развитию аллергии могут быть связаны с наследственно обусловленными особенностями:

а) иммунного ответа, в частности, избыточным образованием иммуноглобулинов класса E (IqE);

б) состояния слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и других барьерных структур организма, через которые антигены могут внедряться в организм;

в) интенсивности высвобождения и инактивации медиаторов аллергии, реактивности клеток по отношению к ним;

г) регуляции иммунного ответа, в частности, со стороны нейрогуморальных систем.

Не исключена возможность наличия других механизмов предрасположения к аллергии, реализующихся как непосредственно через гены системы HLA, так и через конституционально обусловленные особенности функций организма, с которыми связан патогенез определенного заболевания.

Из числа систем, регулирующих интенсивность иммунного ответа и развитие аллергических процессов, особая роль принадлежит системе гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. Хорошо известно, что глюкокортикоидные гормоны стимулируют катаболизм и тормозят анаболизм белка в лимфоидной ткани, что приводит к ее инволюции, развитию лимфопении и угнетению иммунных реакций, лежащих в основе аллергии. Это свойство глюкокортикоидов широко используется в клинике для профилактики и лечения аллергических заболеваний.

### **Моделирование сенсibilизации у экспериментальных животных**

Введение экспериментальным животным любого из вышеназванных аллергенов способно изменить его чувствительность и обеспечить формирование сенсibilизации. Но экспериментаторы предпочитают использовать наиболее простые и надежные методы сенсibilизации. Чаще всего в качестве аллергена применяется чужеродный белок (лошадиная и бычья сыворотки, яичный белок). Введение вышеназванных аллергенов обеспечивает формирование гиперчувствительности немедленного типа. Для моделирования гиперчувствительности замедленного типа используется заражение экспериментальных животных микобактериями туберкулеза и введение БЦЖ. Для моделирования аутоаллергических процессов экспериментальным животным вводят экстракты органов (сердца, почек, мозга) в чистом виде или же в смеси с наполнителем Фреунда. Именно таким образом осуществляют моделирование поражений сердца, мозга, почек и других органов.

### **Материальный субстрат сенсibilизации**

В формировании сенсibilизации принимают участие В- и Т-системы иммунитета. В результате активации В-системы иммунитета происходит образование аллергических антител, т.е. иммуноглобулинов различных классов. Аллергические антитела подразделяются на фиксированные и свободные. Считают, что иммуноглобулины E, G, M участ-

вуют в формировании аллергических реакций у человека. Свободные или циркулирующие в крови антитела могут быть преципитирующие и непреципитирующие. Преципитирующие антитела относятся к иммуноглобулинам класса IgG и обеспечивают такие иммунологические реакции, как аглютинация, преципитация, лизис.

Непреципитирующие антитела делятся на кожно-сенсibiliзирующие и блокирующие. Кожно-сенсibiliзирующие антитела относятся к классу IgE и обеспечивают повышение чувствительности кожи и слизистых.

Блокирующие аллергические антитела выявляются при специфической гипосенсибилизации и у людей, перенесших аллергические заболевания (например, полиноз).

При активации Т-системы иммунитета происходит образование сенсibiliзированных лимфоцитов (Т-лимфоцитов киллеров), или эф-фекторов. Таким образом, при сенсibiliзации возможна активация как В-, так и Т-систем иммунитета. Следовательно, материальным субстратом сенсibiliзации являются аллергические антитела и Т-лимфоциты, способные соединиться с аллергеном, вызвавшим сенсibiliзацию, и разрушать его при попадании в сенсibiliзированный организм.

### **Пассивный перенос гиперчувствительности (пассивная сенсibiliзация)**

**Антитела или сенсibiliзированные лимфоциты.** При пассивной сенсibiliзации материальный субстрат сенсibiliзации, активно образованный в одном организме, переносят в другой (интактный). Классическим примером переноса гиперчувствительности немедленного типа является реакция Праустниц — Кюстнера. В 1921 году Праустниц наблюдал аллергические проявления у больного после употребления в пищу рыбы. Он взял у этого больного кровь, получил сыворотку и ввел ее внутрикожно себе и ряду добровольцев. Через сутки в то же место был введен экстракт из рыбы, что привело к появлению покраснения, припухлости, зуда вследствие развития пассивной аллергической реакции. Таким образом, за счет аллергических антител, находящихся в сыворотке больного, удалось осуществить пассивную сенсibiliзацию и вызвать аллергическую реакцию. Учитывая, что иммуноглобулины Е обладают цитофильностью и способны фиксироваться на мембранах клетки, это явление используют для моделирования пассивной сенсibiliзации гладкой мускулатуры. Для этого к гладкомышечной ткани (отрезок кишки, сердце, рог матки), культивируемой *in vitro* в оптимальных условиях с поддержанием температуры, рН, электролитного состава и кислородного баланса, добавляют сыворотку, содержащую аллергические антитела (IgE), последние, обладая цитофильностью и фиксируясь на клетках гладкой мускулатуры, обеспечивают повышение ее чувствительности. При добавлении аллергена в среду, где содержится гладкомышечный орган, формируется пассивная аллергическая реакция в виде медленного сокращения мышцы. Если материальную основу сенсibiliзации составляют лимфоциты (при инфекционной аллергии, контактном дерматите, аутоаллергии, пересадке трансплантата), пассивный перенос гиперчувствительности осуществляется введением в интактный организм сенсibiliзированных лимфо-



цитов или клеток лимфоидных узлов (А.Н. Гордиенко, И.М. Бондарев).

### **Особенности стадии иммунных реакций при аллергии немедленного и замедленного типов**

В зависимости от особенностей материального субстрата сенсибилизации повторное внедрение аллергена в сенсибилизированный организм ведет к развитию двух различных типов реакций:

аллергические реакции немедленного типа (гиперчувствительность немедленного типа — ГНТ);

аллергические реакции замедленного типа (гиперчувствительность замедленного типа — ГЗТ).

Такое деление впервые было предложено в 1930 году американским аллергологом Куком. В основу классификации были положены различия в скорости возникновения симптомов аллергических реакций. Немедленная аллергическая реакция развивается сразу после воздействия на сенсибилизированный организм, и уже через 20—30 мин клинические проявления максимальны. Первые признаки замедленных аллергических реакций выявляются через 5—6 часов после действия аллергена, максимальная выраженность достигается через 24—48 часов. Как показали дальнейшие исследования, основу аллергических реакций немедленного типа составляет взаимодействие аллергена с аллергическими антителами, замедленного типа — взаимодействие аллергена с сенсибилизированными Т-лимфоцитами. Это доказывается методом пассивного переноса гиперчувствительности: в первом случае с помощью антител (пассивный анафилактический шок, пассивная сенсибилизация гладкой мускулатуры, реакция Праустниц — Кюстнера), а во втором — с помощью сенсибилизированных лимфоцитов.

По механизму развития выделяют следующие типы аллергических реакций (табл. 7.1).

**Типы аллергических реакций**

<b>Тип</b>	<b>Механизм развития</b>	<b>Примеры</b>
<b>I. НЕМЕДЛЕННЫЙ ТИП</b> 1. Анафилактический	IgE, IgG + аллерген	Анафилактический шок, полинозы
2. Цитотоксический	IgG, кроме IgG <sub>4</sub> , IgM + аллерген + комплемент	Аллергические цитопении, гемолитическая болезнь новорожденных, отторжение трансплантата, нефрит, миокардит
3. Иммунокомплексный	IgG, IgM + аллерген (избыток растворимого антигена длительно циркулирующего в крови) + комплемент	Аутоиммунный гломерулонефрит, феномен Артюса, сывороточная болезнь, геморрагический шок при инфекции вирусом Денге
<b>II. ЗАМЕДЛЕННЫЙ ТИП</b>	Сенсибилизированные лимфоциты + аллерген	Инфекционная аллергия (туберкулез, сифилис, вирусные процессы, шовный материал, инвазия паразитов, грибковые процессы), контактный дерматит, отторжение трансплантата, кожная базофильная гиперчувствительность.
<b>III. СТИМУЛИРУЮЩИЙ ТИП РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ</b>	Антитела стимулируют функцию клеток, соединяясь с клеточными рецепторами.	Диффузный токсический зоб

По немедленному типу протекают такие аллергические реакции, как полинозы, анафилактический шок (75% всех смертей от анафилактического шока обусловлены введением пенициллина), крапивница, бронхиальная астма небактериального происхождения.

Общей особенностью взаимодействия аллергических антител с антигеном при его повторном внедрении в организм является:

- а) фиксация антител (IgE) на мембранах клеток;
- б) отложение иммунных комплексов (IgG + антиген), образовавшихся в биологических жидкостях, на поверхности сосудистой стенки;
- в) фиксация антигена (гаптена), например, лекарственного соединения, на клетках, с последующим взаимодействием с циркулирующими антителами (IgG, IgM) на поверхности клеток.

При анафилактическом типе аллергических реакций в результате взаимодействия аллергена с антителами (IgE), фиксированными на мембранах тучных клеток и базофилов, в результате дегрануляции образуется большое количество медиаторов немедленной аллергии. При цитотоксическом и иммунореактивном типе этот процесс дегрануляции происходит под влиянием анафилинотоксина, в качестве которого выступают компоненты комплемента C<sub>3a</sub> и C<sub>5a</sub> (рис. 7.1). Таким образом, несмотря на различие начальных моментов иммунологического конфликта, образование медиаторов при различных типах немедленной аллергии одинаково, прежде всего, за счет дегрануляции тучных клеток и базофилов.

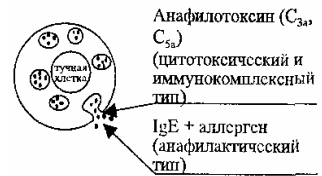


Рис. 7.1 Механизмы дегрануляции тучной клетки

Аллергические реакции замедленного типа развиваются при бактериальной аллергии, контактном дерматите, аллергии к высокоочищенным белкам, аутоаллергии, а также при отторжении трансплантата.

В настоящее время установлено, что на Т-лимфоцитах имеются рецепторы, которые иногда называют клеточными антителами. При взаимодействии их с аллергеном выделяются медиаторы клеточного иммунитета (цитокины), важной функцией которых является стимуляция макрофагов, в результате чего последние разрушают антиген, вызвавший сенсibilизацию организма, а также формируют другие проявления замедленной аллергии. Вот почему основную массу клеточного инфильтрата при замедленной аллергии составляют мононуклеары (лимфоциты и макрофаги).

Взаимодействия между замедленным и немедленным типом аллергических реакций сложны и до конца не выяснены. Согласно мнению ряда ученых, аллергические реакции замедленного и немедленного типа являются различными фазами одного и того же процесса. В самом деле, удавалось отметить, что при сенсibilизации белком вначале формируются аллергические реакции замедленного, а затем немедленного типа. Согласно другой точке зрения, обе реакции развиваются параллельно и независимо друг от друга и определяются разными иммунокомпетентными клетками. Один и тот же аллерген в зависимости от условий введения дает развитие различных типов гиперчувствительности. Так, повышенная чувствительность к эритроцитам барана без наполнителя Фреунда формируется по типу немедленной аллергии, а с наполнителем — по замедленному типу гиперчувствительности. Такая закономерность обнаружена и для яичного альбумина. Основная роль при аллергии принадлежит бактериальным белкам и содержащим их комплексам. Белковые производные микробных клеток могут вызвать

гиперчувствительность замедленного типа при введении их с наполнителем Фреунда (Н.Д. Беклемишев, Г.С. Суходоева).

Различия между аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа представлены в таблице 7.2.

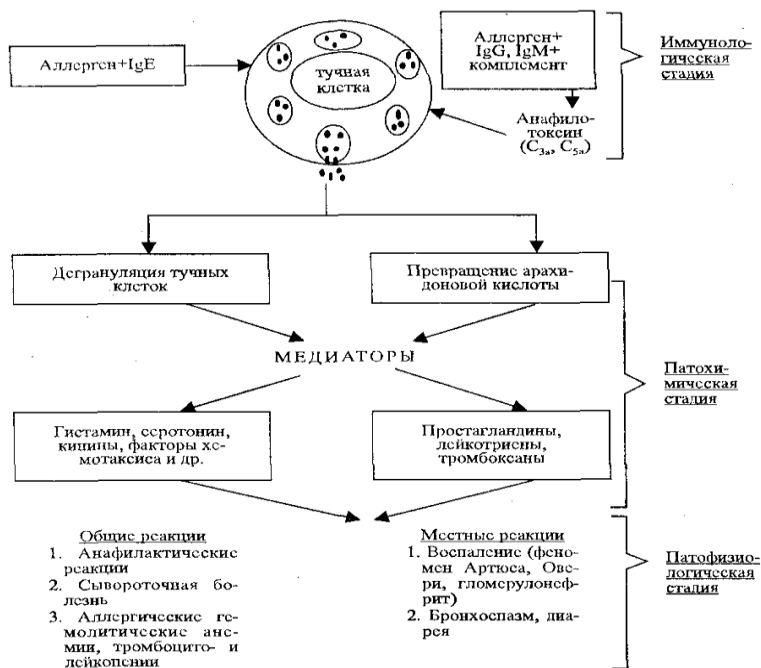
Таблица 7.2

**Основные различия между немедленным и замедленным типом аллергии**

	<b>Немедленный тип</b>	<b>Замедленный тип</b>
<i>Скорость развития первых клинических проявлений</i>	Мгновенно или в течение нескольких минут (до 20)	Через 5—6 часов
<i>Механизм развития</i>	Иммунологический конфликт между аллергеном и антителами (IgE, IgG, IgM)	Иммунологический конфликт между аллергеном и сенсibilизированными лейкоцитами
<i>Пассивный перенос</i>	С плазмой крови, содержащей антитела	С сенсibilизированными лимфоцитами
<i>Морфологические особенности</i>	Инфильтрация полинуклеарами	Инфильтрация мононуклеарами

**Патохимическая стадия аллергии**

Взаимодействие аллергенов с аллергическими антителами, как в гуморальной среде, так и на мембранах клеток ведет к активации ферментных систем крови, плазменных факторов, свертыванию крови, образованию кининов. С другой стороны, при взаимодействии аллергенов с антителами на мембранах клеток отмечается возбуждение, повышение их проницаемости для кальция; последний, поступая в клетку, связывается с АТФ, что ведет к уменьшению биоэнергетики клетки, стимулирует процесс дегрануляции, особенно тучных клеток и базофилов, в результате чего в кровеносное русло поступают гистамин, серотонин, гепарин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии и др. Арахидоновая кислота подвергается превращению по циклооксигеназному и липооксигеназному пути. В первом случае образуются простагландины Е, Д и тромбоксан А<sub>2</sub>, а при активации липооксигеназного пути — лейкотриены. Образовавшиеся медиаторы немедленной аллергии в свою очередь вызывают ряд патофизиологических эффектов (рис. 7.2).



#### Общие эффекты медиаторов немедленной аллергии

1. Изменение диаметра микрососудов (сужение, расширение).
2. Повышение проницаемости сосудов.
3. Сокращение гладкой мускулатуры.
4. Зуд, боль.
5. Хемотаксис нейтро- и эозинофилов.
6. Нарушение гемостаза и гемореологии.
7. Повреждение мембраны клетки.
8. Гиперсекреция слизи
9. Инактивация гистамина, простагландинов, лейкотриенов.

Рис. 7.2. Общий патогенез аллергических реакций немедленного типа

Кроме медиаторов, выделяемых из тучных клеток, эозинофилы и нейтрофилы, накапливающиеся в участке иммунологического конфликта в свою очередь секретируют катионные белки, нейротоксин, тромбоцитарноактивирующий фактор, лейкотриены, гистаминазу.

### Медиаторы немедленной аллергии

**Гистамин.** Выделяется при дегрануляции тучных клеток, базофилов, в меньшей степени окончаниями чувствительных волокон, нервными, мышечными и другими клетками. Образование гистамина обнаружено уже через 30 секунд после взаимодействия аллергена с антителами, и к 1,5 минуты содержание его достигает максимума. Гистамин вызывает расширение сосудов, повышение их проницаемости, особенно капилляров и венул. В желудке имеются рецепторы Г<sub>2</sub>, при взаимодействии с ко-

торыми гистамин вызывает усиление секреции, а в гладкой мускулатуре кишечника и матки обнаружены рецепторы Г1, при взаимодействии с которыми гистамин приводит к сокращению гладкой мускулатуры. Кроме того, гистамин обладает хемотаксическим действием и привлекает к участку аллергической реакции эозинофилы, что объясняется, вероятно, наличием в гранулах эозинофилов гистаминазы, вызывающей инактивацию гистамина. Вероятно, этим, а также наличием специального медиатора — фактора хемотаксиса эозинофилов — можно объяснить эозинофилию при ряде аллергических реакций немедленного типа.

*Серотонин.* Образуется при дегрануляции тучных клеток и тромбоцитов и оказывает преимущественно сосудистый эффект в виде повышения проницаемости. У человека серотонин как медиатор не принимает участия в формировании аллергических реакций немедленного типа. Доказана его роль только у экспериментальных животных (морские свинки, крысы, кролики, собаки).

*Лейкотриены В<sub>4</sub>, Д<sub>4</sub>* образуются из фосфолипидов мембран тучных клеток и ПМЯ-лейкоцитов. Вызывает медленное и длительное сокращение гладкой мускулатуры, бронхов, кишечника, матки. Эффект от этого медиатора не снимается антигистаминными препаратами и протеолитическими ферментами. При взаимодействии с аллергическими антителами аллергена гистамин выделяется через 1—2 мин, а лейкотриены — через 16—32 мин.

*Брадикинин.* Является полипептидом, образующимся в результате сложных превращений белков крови. Он резко повышает проницаемость сосудов, нежели гистамин, расширяет капилляры, артериолы, вызывает боль, снижение артериального давления, увеличивает экссудацию и эмиграцию лейкоцитов, усиливает сокращение гладкой мускулатуры. Последний эффект формируется медленнее, чем при действии гистамина и ацетилхолина.

*Ацетилхолин.* Образуется в синапсах холинэргических нервов, и в результате понижения активности холинэстеразы содержание его в крови при немедленном типе аллергии возрастает. Ацетилхолин вызывает расширение сосудов и повышение их проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры. Полагают также, что аллерген, воздействуя на ткани сенсibilизированного организма, вызывает переход связанного ацетилхолина в свободный.

*Простагландин.* Впервые получены из мужских половых желез. Они являются производными арахидоновой кислоты. Известно около 20 различных простагландинов. Простагландины E<sub>1</sub> и E<sub>2</sub> тормозят освобождение МРСА, способствуя этим расслаблению гладкомышечных органов, и усиливают образование в тучных клетках ЦАМФ, что улучшает энергообеспечение клетки и тормозит дегрануляцию и, таким образом, освобождение медиаторов немедленной аллергии. Простагландин F<sub>2</sub> стимулирует освобождение из тучных клеток гистамина, лейкотриенов и других медиаторов. Важным является влияние их на гладкую мускулатуру бронхов. Показаны констрикторные влияния простагландина F<sub>2</sub> и дилататорный эффект E<sub>1</sub>. Такой же эффект они оказывают и на сосуды.

Еще одним из возможных медиаторов аллергических реакций является пептид Р, или вещество Эйлера. Пептид Р расширяет пери-

ферические сосуды, оказывая гипотензивный эффект, вызывает сокращение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Последний эффект не снимается антигистаминными препаратами, атропином и адrenoлитическими веществами. Таким образом, анализируя биологическую активность медиаторов немедленной аллергии, необходимо отметить их выраженный сосудистый эффект (расширение сосудов, повышение их проницаемости), сокращение гладкой мускулатуры и хемотаксическое действие для эозинофилов, боль. Основные медиаторы немедленной аллергии представлены в таблице 7.3.

Таблица 7.3

**Основные медиаторы немедленной аллергии**

Медиатор	Источник	Биологический эффект
Гистамин	Тучные клетки, базофилы	Вазодилатация, повышение проницаемости капилляров и венул, усиление продукции слизи
Серотонин	Тучные клетки тромбоциты	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости капилляров и венул.
Лейкотриены В <sub>4</sub> , Д <sub>4</sub>	Арахидоновая кислота	Увеличение сосудистой проницаемости, хемотаксис нейтрофилов, медленный спазм гладкой мускулатуры
Простагландин F <sub>2</sub>	Арахидоновая кислота	Бронхо- и вазоконстрикция, болевой эффект, повышение проницаемости в присутствии гистамина и брадикинина
Тромбоксан А <sub>2</sub>	Арахидоновая кислота	Вазо- и бронхоконстрикция, усиление агрегации тромбоцитов
Кинины	Белки плазмы крови	Повышение проницаемости сосудов, вазодилатация, медленное сокращение гладкой мускулатуры, болевой эффект
Факторы хемотаксиса нейтро- и эозинофилов	Тучные клетки	Положительный хемотаксис нейтро- и эозинофилов
Тромбоцит-активирующий фактор	Базофилы, нейтрофилы, макрофаги	Выделение медиаторов из тромбоцитов, повышение проницаемости сосудов
Ацетилхолин	Холинэргические синапсы	Расширение сосудов, повышение проницаемости
Пептид Р		Расширение сосудов, гипотензивный эффект
Ферменты лизосом	Лизосомы	Повреждение клеток
Комплемент	Кровь	Хемотаксис, фагоцитоз, дегрануляция тучных клеток, повреждение мембраны клетки
Цитокины (IL, хемокины, интерфероны)	См. табл.15.3-15.5	См. табл.15.3-15.5

**Медиаторы замедленной аллергии**

Взаимодействие аллергена с сенсибилизированными лимфоцитами сопровождается образованием медиаторов замедленной аллергии,

которые получили название лимфокинов. Они обладают способностью вызывать выраженные биологические эффекты (цитотоксические), что приводит к формированию патофизиологической стадии замедленной аллергии. Выделено более 12 лимфокинов, но более или менее изучены лишь некоторые из них (табл. 7.4).

*Фактор переноса.* Он представляет собой термостабильный низкомолекулярный полипептид, который обнаруживается спустя 15—30 мин после контакта аллергена с сенсибилизированными лимфоцитами, иммунологически специфичен и обеспечивает пассивный перенос гиперчувствительности замедленного типа.

*Фактор хемотаксиса.* Способствует миграции фагоцитов, преимущественно макрофагов в участок гиперчувствительности замедленного типа.

*Фактор, угнетающий миграцию макрофагов.* Способствует накоплению макрофагов в участке повреждения, усиливая их активность и фагоцитоз. Это гликопротеид с массой 60 000 для лимфоцитов человека.

*Митогенный фактор.* Стимулирует поглощение тимидина в ДНК и уридина в РНК лимфоцитов, вызывая, таким образом, их бласттрансформацию.

Таблица 7.4

*Медиаторы замедленной аллергии*

Медиатор	Эффект
Миграцию ингибирующий фактор	Торможение миграции макрофагов, усиление фагоцитоза, образование гранулем
Фактор переноса	Пассивный перенос гиперчувствительности
Лимфотоксин	Лизис клеток-мишеней
Факторы хемотаксиса макрофагов, моноцитов	Хемотаксис макрофагов, моноцитов
Пролиферацию ингибирующий фактор	Торможение пролиферации лимфоцитов
Фактор кожной реактивности	Вызывает воспаление в месте введения
Интерфероны (2, β, γ)	Активирует Т-лимфоциты киллеры, тормозит заражение клетки вирусом
Митогенные факторы ( IL-2,3,6)	Бласт-трансформация лимфоцитов
Гранулацитарно-моноцитарные колониестимулирующие факторы	Рост, дифференциация, активация гранулоцитов, моноцитов
Фактор некроза опухоли (TNFα)	Апоптоген/антиапоптоген, стимуляция метаболического взрыва в лейкоцитах, стимулирует рост В- и Т -клеток, IL-1,6, эндогенный пироген

*Лимфотоксин.* У человека имеет молекулярную массу 80 000. Вероятно, этот полипептид обладает цитотоксическим действием, вызывая разрушение клеток-мишеней, содержащих антиген и торможение регенерации этих клеток.



*Фактор кожной реактивности.* Усиливает проницаемость сосудов, расширение их, что проявляется покраснением и уплотнением участка гиперчувствительности замедленного типа. Фактор кожной реактивности является альбумином, вероятно, в комплексе с жирными кислотами.

Все эти медиаторы обладают цитотоксическим действием, вызывают альтерацию клеток, а также стимулируют миграцию из крови лимфоцитов, макрофагов. Вот почему гиперчувствительность замедленного типа характеризуется мононуклеарной инфильтрацией.

### **Патофизиологическая стадия аллергии**

Патофизиологическая стадия аллергических реакций представляет собой комплекс функциональных, биохимических и структурных изменений на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях, возникающих на основе иммунологических сдвигов и выделения медиаторов аллергии при взаимодействии аллергенов с материальным субстратом сенсибилизации.

В данной стадии, для любых аллергических процессов немедленного типа, особенно анафилактического шока, наиболее характерны нарушения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной, нервной систем, системы кровообращения, обмена веществ. Системные сдвиги являются следствием выделения медиаторов, вызывающих расстройства микроциркуляции (повышение проницаемости, расширение капилляров, нарушение реологических свойств крови), спазм гладкой мускулатуры бронхов и других гладкомышечных органов (кишечника, матки и др.), повышение секреции глюкокортикоидов и катехоламинов, изменения процессов возбуждения и торможения на различных уровнях нервной системы, приводящие к расстройствам центральной регуляции жизненно важных функций.

Местные проявления при аллергических реакциях характеризуются альтерацией клеток, развитием отека, воспалительными явлениями, цитотоксическим и цитолитическим эффектом.

В зависимости от преобладания общих или локальных проявлений аллергические реакции подразделяют на системные и местные. К системным реакциям немедленного типа относят анафилактический шок, сывороточную болезнь, крапивницу; к местным - феномен Артюса - Сахарова, феномен Овери, полинозы, бронхоспазм.

Для стадии патофизиологических изменений при аллергии замедленного типа характерно развитие воспалительной реакции в пораженных органах с наличием мононуклеарной инфильтрации, состоящей из лимфоцитов, моноцитов, макрофагов. Инфильтрирующие клетки имеют в основном гематогенное происхождение. Альтерация и лизис клеток и тканей в очаге воспаления во многом определяются эффектами медиаторов клеточного иммунитета, в частности, цитотоксическим действием сенсибилизированных лимфоцитов.

К числу местных аллергических реакций замедленного типа относят туберкулиновые, контактный дерматит, большинство органоспецифических аутоиммунных процессов, отторжение трансплантата; к системным заболеваниям принадлежат коллагенозы.

## Механизмы аутоаллергии

Иммунологическая толерантность означает распознавание антигенов собственного организма ( аутоантигенов) и, как следствие этого, отсутствие реакции иммунитета.

При отмене толерантности, вызываемых действием на организм разнообразных повреждающих факторов, возникают аутоиммунные заболевания, в патогенезе которых играют важную роль гуморальный или клеточный иммунитет (антитела или Т-лимфоциты). Полагают, что иммунная система может сформировать иммунный ответ против любого аутоантигена.

Выделяют две основные группы аутоиммунных процессов: органоспецифические (миастения, тиреоидит Хашимото, тиреотоксикоз с диффузным зобом) и системные (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.)

Среди множества представлений патогенеза аутоаллергии можно выделить две основные группы гипотез, в основе которых лежат различные механизмы: 1 - нормальная иммунная система закономерно реагирует на измененные (модифицированные) под влиянием различных воздействий (химических, физических, инфекционных и др.) антигены собственных тканей (вторичные эндоаллергены); 2 - дефектная иммунная система реагирует против нормальных тканевых антигенов.

В случае реализации аутоаллергии в соответствии с первым механизмом причинно-следственная цепь выглядит следующим образом: возникновение модифицированного тканевого антигена → нормальный иммунологический ответ в виде выработки антител или сенсibilизированных лимфоцитов → их деструктивное действие на клетки и ткани. В последние годы это представление вызвало ряд возражений и критических замечаний (Р.В. Петров). Прежде всего, в соответствии с точкой зрения Р.В. Петрова (см. выше), модифицированные тканевые антигены следует относить не к эндоаллергенам, а к особой разновидности экзоаллергенов, следовательно, развивающийся на этой основе процесс не является аутоиммунным (аутоаллергическим). Более того, взаимодействие антител и сенсibilизированных лимфоцитов с модифицированным антигеном можно рассматривать как защитную реакцию, так как оно должно повлечь за собой разрушение такого антигена, его удаление из организма и быстрое самоизлечение, что не характерно для аутоиммунных заболеваний, которые носят самоподдерживающий хронический характер. Помимо этого, отсутствует интерпретация предполагаемого в соответствии с данной теорией факта повреждения антителами нормальных тканей, поскольку антитела вырабатываются против модифицированных антигенов и в силу своей специфичности не могут взаимодействовать с нормальными антигенами. Все последующие концепции аутоаллергии исходят из основополагающих представлений о том, что любые аутоиммунные расстройства представляют собой болезни иммунной системы организма, откуда вытекает практически важный вывод о том, что для эффективной борьбы с ними необходима, в первую очередь, коррекция иммунологических механизмов, а не пораженных тканей. В частности, Ф. Бернет предложил гипотезу, согласно

которой в основе аутоиммунных реакций лежит первичное нарушение системы иммунитета и иммунологических механизмов, приводящее к появлению запрещенного клона клеток, который взаимодействует с нормальными антигенами тканей и органов, вызывая их повреждение. В этом случае патогенез аутоиммунных заболеваний представляется следующим образом: нарушение генома лимфоцитов → накопление запрещенного клона клеток → иммунная реакция клеток запрещенного клона с появлением аутоантител или сенсibilизированных лимфоцитов, которые взаимодействуют с нормальными антигенами тканей, вызывая их альтерацию. Данная гипотеза привлекает внимание исследователей потому, что объясняет самоподдерживающийся характер аутоиммунных процессов и целесообразность использования иммунодепрессантов. Кроме того, она позволяет заключить, что инфекционные (бактериальные и вирусные) агенты при наличии наследственной предрасположенности к аутоиммунным процессам могут вызвать мутации в Т- и В-лимфоцитах, что ведет к появлению запрещенного клона клеток.

В основе аутоиммунных процессов может лежать отсутствие иммунологической толерантности к ряду антигенов «забарьерных органов». Поэтому при поражении гистогематических барьеров и нарушении физиологической изоляции антигены этих органов могут поступать в кровеносное русло, вызывая активацию В- и Т-системы иммунитета, образование антител или сенсibilизированных лимфоцитов, которые и повреждают нормальные органы и ткани. Доказательством жизнеспособности такого представления является моделирование аутоиммунных поражений почек, мозга, семенников при введении в организм клеток и экстрактов органов (почек, мозга, сердца) вместе с наполнителем Фреунда.

В некоторых случаях развитие аутоиммунных процессов объясняют наличием перекрестно реагирующих антигенов (например, у стрептококка и сердечной мышцы). Стрептококк включает в иммуноопоз В-клетки, продуцирующие антитела, которые взаимодействуют со стрептококком и одновременно со сходными детерминантами тканевых антигенов.

Ряд гипотез рассматривает аутоиммунные реакции как иммунодефицитные состояния. Так, Х. Фьюдербург считает, что при наличии в организме генов слабого и сильного иммунологического ответа некоторые инфекционные возбудители могут длительно находиться в тканях, приводя к их деструкции, а антигены поврежденных клеток, поступающая в кровь, могут вызвать сильную иммунологическую реакцию, что в конечном итоге будет вести к аутоиммунному поражению нормальных тканей.

По мнению Р.В. Петрова, эта гипотеза ставит под сомнение использование в ряде случаев иммунодепрессантов, в том числе гормональных, и обращает внимание на целесообразность разработки стимуляции генов слабого иммунологического ответа. Кроме того, эта гипотеза связывает развитие аутоиммунных процессов с хроническими инфекциями, например, стрептококковой.

Некоторые исследователи объясняют развитие аутоиммунных реакций также иммунодефицитом — недостаточностью супрессорной функции Т-лимфоцитов, что ведет в конечном итоге к активации ауто-

агрессивного клона клеток, способного вызвать аутоиммунную реакцию с нормальными антигенами тканей. Дефицит супрессоров может быть объяснен врожденным недоразвитием тимуса или действием инфекции, особенно вирусной. В последние годы обнаружено (Х. Кантор), что перед развитием острого рассеянного склероза и ревматоидного артрита из крови и тканей исчезают Т-лимфоциты супрессоры.

Клинические наблюдения показывают, что при таких классических аутоиммунных процессах, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, имеет место дефицит Т-супрессоров. Наконец, в основе аутоиммунных процессов лежат нарушения нормальных процессов распознавания. Лимфоциты имеют рецепторы, которые обеспечивают распознавание «своих» антигенов. Блокада этих рецепторов с помощью анти-рецепторных антител ведет к отмене толерантности к собственным компонентам тела и появлению агрессивного клона иммунокомпетентных клеток, например, инсулино-резистентная форма сахарного диабета объясняется накоплением аутоантител против клеточных рецепторов, в норме взаимодействующих с инсулином.

### **Общие принципы диагностики сенсibilизации**

Диагностика наличия повышенной чувствительности необходима для предупреждения развития аллергических реакций. С этой целью проводится ряд проб с введением предполагаемого аллергена (внутрикожно, конъюнктивально, интраназально, в дыхательные пути). Однако отмечены случаи шоковых реакций в ответ на скарификацию или даже внутрикожную пробу. Кроме того, подобные пробы не всегда позволяют выяснить повышенную чувствительность, ибо даже отрицательные внутрикожные пробы перед применением, например, антибиотиков и других лекарственных веществ не исключают возможности развития анафилактического шока и гибели больного (В.А. Фрадкин).

Учитывая небезопасность диагностических проб, разработан ряд экспресс-методов диагностики сенсibilизации. Это - показатель повреждения нейтрофилов по Фрадкину, реакция агломерации лейкоцитов и непрямо́й дегрануляции базофилов по Шелли, реакции бласттрансформации лейкоцитов, дегрануляции тучных клеток и др. Однако совершенно справедливо замечание В.А. Фрадкина, что вышеназванные методы диагностики сенсibilизации требуют достаточно много времени для получения результатов, в то время как назначение и введение лекарственных средств, по отношению к которым возможна гиперчувствительность, требуется проводить экстренно. Поэтому в настоящее время проводятся изыскания более простых и надежных методов диагностики сенсibilизации, позволяющих применять их в любом медицинском учреждении.

### **Общие принципы гипосенсibilизации**

Все воздействия, которые направлены на уменьшение выраженности сенсibilизации, получили название гипосенсibilизации. Само собой разумеется, что мероприятия, которые будут направлены на

уменьшение интенсивности сенсibilизации, приведут к ослаблению аллергических реакций.

При наличии сенсibilизации задача врача заключается в определении аллергена, который вызвал сенсibilизацию, а когда точно установлен аллерген, необходимо исключить контакт человека с этим аллергеном и внешней средой, способствующей развитию аллергической реакции. Так, например, если точно установлено, что аллергеном являются лекарственные, пищевые вещества, шерсть домашних животных и др., больному следует исключить поступление этих веществ в организм. Если сенсibilизацию вызвал аллерген, связанный с производством, для прекращения контакта с аллергеном больному рекомендуют сменить профессию. Однако, поскольку не всегда возможно исключить контакт больного с аллергеном, следует провести специфическую, а также неспецифическую гипосенсibilизацию.

Специфическая гипосенсibilизация (иммунотерапия) производится (круглогодичная, предсезонная, сезонная) веществами, к которым обнаружена повышенная чувствительность. Таким образом, специфическая гипосенсibilизация представляет собой процесс снижения чувствительности больного при введении ему в возрастающих дозах аллергена.

Выделяют 2 принципа специфической гипосенсibilизации:

1. Гипосенсibilизация, основанная на истощении аллергических антител.
2. Гипосенсibilизация, основанная на выработке блокирующих антител.

Принцип первого метода заключается в повторном введении (5—6 раз) постепенно возрастающих доз специфического аллергена.

Полагают, что вводимый аллерген постепенно насыщает имеющиеся антитела, а так как этот процесс осуществляется постепенно, дробными дозами аллергена, то аллергическая реакция не достигает значительной степени и не проявляется клинически. Этот метод получил название «микрошоко»-метода. Введение в последующем большой дозы аллергена (например, противостолбнячной сыворотки) вследствие истощения антител не дает развития аллергической реакции.

Специфическая гипосенсibilизация, вызванная подобным путем, длится в течение 2—3 суток, редко до 2—3 недель, затем сенсibilизация восстанавливается и становится даже более выраженной.

Специфическая гипосенсibilизация, основанная на втором методе, проводится длительно, обычно внутрикожным или подкожным введением нарастающих доз аллергена, сенсibilизация к которому доказана. Аллерген сначала вводят в пороговой дозе, которая вызывает кожную аллергическую реакцию, а затем доза постепенно увеличивается. Гипосенсibilизация проводится на протяжении многих дней и месяцев. Считают, что при длительном введении аллергена вырабатываются блокирующие антитела (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>4</sub>), которые способны связывать проникающий в организм специфический аллерген, не допуская его соединения с цитофильными антителами, фиксированными на клетках. Таким образом, блокирующие антитела являются своего рода «перехватчиками» аллергена и препятствуют его соединению с IgE, фиксированными на клетках.

При иммунотерапии снижается уровень аллергенспецифических IgE антител, повышается активность супрессорных клеток, увеличивается количество клеток, продуцирующих ИЛ-12 (он усиливает продукцию  $\gamma$ -интерферона, образование Т-хелперов 1го типа, ЕК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов), снижается функция Т-лимфоцитов-хелперов 2го типа (по продукции ИЛ-4,5, т.е. противовоспалительных цитокинов).

По данным отечественных и зарубежных авторов, специфическая гипосенсибилизация эффективна у 80—90 % больных с моносенсибилизацией (повышение чувствительности к одному аллергену), если она обусловлена активацией В-системы иммунитета. При полисенсибилизации несколькими аллергенами, вызывающими активацию В-системы иммунитета, эффективность специфической гипосенсибилизации равняется 55—65 %. Если сенсибилизация обусловлена активацией Т-системы иммунитета, специфическая гипосенсибилизация менее эффективна.

Неспецифическая гипосенсибилизация достигается введением гормональных (кортикотропин, глюкокортикоиды), спазмолитиков и противогистаминных препаратов. Последние блокируют рецепторы H<sub>1</sub> на клетках гладкой мускулатуры и кровеносных сосудов, а также образование гистамина (эпинефрин, изопротеринол, простагландины). Такая симптоматическая неспецифическая терапия дает временный эффект и не предупреждает рецидива аллергического заболевания.

### **Неспецифические реакции гиперчувствительности**

Нередко могут возникать реакции, по своим проявлениям сходные с аллергическими. Однако в их основе не лежат иммунологические механизмы, т.е. они не связаны с предварительной стимуляцией гуморальной и клеточной формы иммунитета. Классическими реакциями являются анафилактический шок, феномен Шварцмана, отек Квинке.

Еще Г. Селье показал, что при введении яичного белка интактной крысе через несколько минут наблюдается выраженный отек мордочки и лапок животного. Подобные реакции, вероятно, имеют место и у человека на введение лекарственных веществ. Полагают, что эти вещества способны связываться с рецепторами тучных клеток и базофилов, вызывая их дегрануляцию и быстрое образование таких веществ, как гистамин, фактор, активирующий тромбоциты, тромбоксаны, лейкотриены, простагландины, факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, триптаза,  $\beta$ -глобукозаминидаза. То есть образуются те же медиаторы, что и при иммунологическом конфликте, и в случаях, когда триггерами тучных клеток выступают компоненты комплемента C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub>, или IgE.

Учитывая сходность клинических проявлений, но различие механизма формирования (отсутствие иммунологического конфликта), такие реакции были названы анафилактическими.

Американский ученый Шварцман описал местный и общий экспериментальные феномены, получившие его имя.

Местный феномен Шварцмана характеризуется геморрагически-некротической реакцией и воспроизводится следующим образом: пер-

вично внутривенно вводится эндотоксин, через сутки он вводится внутривенно. На месте первичного введения (в коже или другом органе) возникает воспаление с геморрагическими проявлениями.

При генерализованном феномене Шварцмана и первая инъекция эндотоксина, и вторая (через 24 часа после первой) вводятся внутривенно. На вскрытии животных обнаруживаются множественные геморрагии в легких, печени, почках, кишечнике и других органах. Аналогичные изменения наблюдаются у человека при сифилисе, сепсисе.

При феномене Шварцмана имеет место активация многих белков плазмы крови, что проявляется в виде активации системы комплемента, системы кининообразования и фибринолиза. Причем запуск комплементарной системы осуществляется альтернативным путем. Именно сложная активация этих систем местно или системно сопровождается образованием большого количества биологически активных веществ, и это объясняет геморрагически-некротические местные проявления и формирование тромбгеморрагического синдрома при генерализованном феномене Шварцмана. При отеке Квинке имеет место спонтанная активация комплемента, начиная с  $C_1$ , из-за снижения активности его ингибитора (эстеразы).

Таким образом, система защиты против веществ с чужеродной генетической информацией носит сложный и многоступенчатый характер. Если чужеродный антиген может быть инактивирован за счет образования антител (реакции агглютинации, преципитации), то есть обычно, вероятно, достаточно стимуляции гуморальной формы иммунитета, основу которой составляет кооперация клеток. Если антиген нерастворим и макрофагальная система не в состоянии разрушить его, а гуморальный иммунитет также несостоятелен, то включается более мощная система защиты — клеточная — в виде появления сенсibilизированных Т-лимфоцитов и, нередко, гранулематозной реакцией с появлением эпителиоидных, гигантских и других клеток, способных резорбировать такой антиген или изолировать его за счет формирования гранулемы.

## ГЛАВА 8. НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ. ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ, ПОСЛЕДСТВИЯ

Поступление пищевых веществ в организм является необходимым условием жизнедеятельности организма. При этом из внешней среды поступают углеводы, белки, жиры, витамины, соли и вода. В организме могут синтезироваться некоторые из вышеуказанных соединений, однако экзогенное поступление ряда веществ является обязательным, ибо при их дефиците могут возникать изменения, несовместимые с жизнью. Это касается так называемых незаменимых аминокислот (изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин), ненасыщенных жирных кислот, особенно линоленовой, арахидоновой, линолевой, витаминов, солей и воды.

Нарушение питания проявляется в случае:

1. Дефицита питательных веществ (голодание).
2. Избытка питательных веществ (ожирение).

Причины и механизмы ожирения даны в разделе «Нарушение липидного обмена». При избытке витаминов также возникают сложные расстройства в организме.

### Голодание

Голодание представляет такое состояние организма, при котором нарушено поступление пищевых веществ из-за их дефицита или нарушения процессов расщепления и всасывания.

Голодание может быть:

1. Полным (когда в организм не поступают все необходимые для жизнедеятельности вещества).
2. Частичным (когда имеет место дефицит отдельных питательных веществ, воды, витаминов или солей).

В зависимости от происхождения голодание классифицируется на экзогенное и эндогенное.

Экзогенное голодание связано с недостаточным поступлением питательных веществ в организм человека. Эндогенное наиболее часто связано с затруднением поступления питательных веществ в желудочно-кишечный тракт вследствие наличия опухолей, рубцовых изменений органов желудочно-кишечного тракта или нарушением всасывания, в частности, при нарушениях со стороны эндокринных желез, воспалении, язвенной болезни, поражении печени или желчного пузыря, резекции кишечника. Эндогенное голодание может быть связано также с несоответствием между поступлением пищевых веществ и их потреблением (при лихорадке, гиперфункции щитовидной железы, беременности).

### Патогенез полного голодания

Как видно на рис. 8.1, дефицит пищевых веществ любого происхождения ведет к дефициту белков, жиров и углеводов, и, поскольку организм является саморегулирующей системой, это является сигналом для мобилизации эндогенных запасов в виде гликогена (в печени и мыш-



цах), жиров (в жировых депо), белков (в органах и тканях). Их мобилизация происходит под влиянием эффектов контринсулярных гормонов (катехоламинов, глюкокортикоидов, тироксина, глюкагона, соматотропина), активация которых вызвана, прежде всего, дефицитом основного энергетического субстрата — глюкозы. Первоначально стимулируется в печени распад гликогена. Однако резерв глюкозы здесь небольшой и его хватает только на сутки. Поэтому под действием контринсулярных гормонов активируется липаза жировых депо и в кровь поступают жирные кислоты и глицерин, которые и служат основным энергетическим субстратом.



Рис. 8.1. Общий патогенез голодания

Под влиянием глюкокортикоидов и тироксина активируются тканевые катепсины, и во всех органах (кроме печени) стимулируется распад видоспецифических белков до аминокислот, которые частично идут на образование глюкозы, ресинтез белков, а также частично теряются с мочой (отрицательный азотистый баланс). В моче увеличивается количество выводимых аминокислот, наблюдается жировая инфильтрация печени и избыточное образование кетоновых тел. Поэтому на определенном этапе голодания формируется ацидоз.

Вследствие вышеуказанных изменений происходит атрофия клеток и органов, снижается масса тела, вплоть до крайней степени в виде кахексии, формируется вторичный иммунодефицит, анемия, мышечная слабость. В результате уменьшения количества белков в плазме крови и, как следствие, понижения онкотического давления развиваются «голодные» отеки.

Общим конечным клиническим проявлением общего голодания является кахексия. Масса тела при этом уменьшается на 50, а иногда и 60 % от исходной. Предельный срок полного голодания человека равен 60—70 дням. Однако дети, пожилые и больные люди при полном голодании погибают значительно раньше. Например, у новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста потеря массы тела идет в три раза быстрее. Женщины легче переносят голодание, нежели мужчины. Чем больше запасы жира, тем дольше переносится голодание. Кахексия была чрезвычайно распространена в период второй мировой войны, во время немецкой блокады Ленинграда и в концентрационных фашистских лагерях.

### **Частичное голодание**

Частичное голодание связано с дефицитом отдельных веществ, необходимых для осуществления обменных процессов. Наиболее важен дефицит белка.

*Недостаток белков.* Недостаточное поступление белков в организм сочетается нередко с избыточным потреблением углеводов, что у детей проявляется в виде заболевания, получившего название Квашиоркор. Проявлением его является задержка роста, отеки, нарушения психики, раздражительность, увеличение печени и ее жировая дистрофия, атрофия скелетных мышц и органов желудочно-кишечного тракта. Если дети при Квашиоркоре выживают, позже у них часто возникает склонность к циррозу и раку печени, повышена чувствительность к инфекции.

*Водное голодание.* В ходе метаболизма 100 г белков, 100 г жиров и 100 г углеводов образуется около 300 мл эндогенной воды, каждый день человек потребляет в виде питья 1,2 л и 1 л с пищей.

В связи с тем, что каждый день человек теряет 1,5—2,5 л воды с мочой, с потом, с выдыхаемым воздухом, требуется ежедневное поступление воды извне.

При полном прекращении поступления воды в организм или избыточной ее потере (диарей) возникают сложные водно-электролитные расстройства, важным результатом которых будет гемоконцентрация, снижение объема циркулирующей крови и системного артериального давления. Гибель человека при полном водном голодании наступает через 7—10 дней.

### **Дефицит витаминов**

Витамины являются катализаторами многих биохимических реакций. Потребляются они в минимальных количествах и, как правило, поступают в организм извне. Механизм действия витаминов заключается в активации ферментов или их образовании, ибо некоторые витамины являются составной частью ферментов. Отсюда расстройства метаболизма связаны с блокадой биохимических реакций из-за дефицита ферментов и нарушения их активности.

В зависимости от растворимости в различных средах витамины подразделяют на жиро- и водорастворимые. К жирорастворимым витаминам относятся витамины А, Д, Е, К, и их всасывание может быть нарушено при расстройствах расщепления и всасывания жиров, что наблюдается при поражениях печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, при диарее, особенно если указанные расстройства продолжаются в течение длительного времени.

*Витамин А.* Содержится в большом количестве в рыбьем жире, получаемом из печени, а также в растительных продуктах, называемых каротиноидами, которые распадаются на две молекулы витамина А в кишечнике или печени. Витамин А депонируется в печени. Он необходим для регуляции структуры и функции клеток, особенно эпителиальных, роста и развития скелета, образования фоточувствительного пигмента сетчатки глаза. Поэтому при дефиците витамина А наблюдаются расстройства функции эпидермиса в конъюнктиве глаза (ксероофтальмия), расстройства образования фоточувствительного пигмента в сетчатке глаза (ночная слепота), развитие фолликулярного гиперкератоза в коже и камней в почках (общая ксеродермия).

Кроме этого, у детей задерживается рост организма. У лиц всех возрастов наблюдаются явления истощения. Отмечена склонность к развитию опухолей при дефиците витамина А. В случае избыточного приема витамина А наблюдаются анорексия, зуд, повышенная возбудимость, увеличение печени и болезненность в области длинных костей, склонность к переломам костей вследствие активации остеокластов. Указанные выше симптомы наблюдаются редко, ибо они появляются при длительном превышении суточной дозы в 20—30 раз.

*Витамин Д.* Принимает участие в регуляции всасывания, транспорта и отложения кальция в костях. При дефиците витамина Д нарушается структура костей и появляется повышенная их ломкость из-за дефицита кальция.

При гипервитаминозе Д наблюдаются проявления, аналогичные гиперпаратиреозу, т.е. гиперкальциемия, гиперкальциурия, кальциноз, образование почечных камней, остеопороз, тошнота, рвота и диарея.

*Витамин Е* (токоферол) является важнейшим компонентом антиоксидантной системы организма, ибо обеспечивает нейтрализацию свободных радикалов, образующихся в норме, особенно при перекисном окислении (рис. 3), и, таким образом, предотвращает окисление ненасыщенных жирных кислот. При дефиците витамина Е увеличивается образование свободных радикалов и перекисей и происходит повреждение мембран различных клеток.

*Витамин К.* После всасывания в кишечнике витамин К поступает в печень, где стимулирует образование плазменных факторов свертывания крови (фактор II — протромбин, VII — проконвертин, IX, X).

Дефицит витамина К может наблюдаться при недостаточном его поступлении в организм, обтурационной и печеночной желтухе, дизбактериозе, ибо у взрослых людей нормальная микрофлора ЖКТ синтезирует витамин К.

При дефиците витамина К нарушается свертываемость крови и появляется склонность к кровоточивости.

Тиамин (*витамин В<sub>2</sub>*) является коэнзимом фермента карбоксилазы, обеспечивающего декарбоксилирование пировиноградной кислоты и синтез жира из углеводов.

Дефицит витамина В<sub>2</sub> является причиной развития болезни бери-бери, которая характеризуется истощением, мышечной атрофией, отеком, внутренними кровоизлияниями. Отмечается жировая дегенерация миокардиальных волокон, дегенеративные изменения в нервных проводниках в виде демиелинизированных нарушений.

Пиридоксин (*витамин В<sub>6</sub>*). Этот витамин необходим для обмена аминокислот, особенно для осуществления процессов трансминирования, трансметилирования метионина, декарбоксилирования, обмена триптофана, образования меланина. Экспериментальные исследования показывают, что при дефиците пиридоксина у животных отмечается гиперемия мордочки, лапок и ушей, формирование микроцитарной анемии и демиелинизация периферических нервов и задних столбов спинного мозга.

*Витамин РР* (никотиновая кислота) является кофактором для ряда дегидрогеназ. Никотиновая кислота синтезируется в организме из триптофана. При дефиците никотиновой кислоты развивается пеллагра, при которой возникают нарушения кожи, слизистых, желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

При дефиците никотиновой кислоты кожа становится шероховатой, чешуйчатой, наблюдается утолщение эпидермиса. Застойные явления в капиллярах и лимфоцитарная инфильтрация свидетельствуют о воспалительных изменениях. Поражение кожи, как правило, носит симметричный характер.

В кишечнике также возникают явления воспаления (энтерита), стенка кишечника утолщается, наблюдаются ее отечность и лимфоцитарная инфильтрация.

В задних и латеральных столбах спинного мозга наблюдается демиелинизация, а в ганглиях — дегенеративные изменения.

*Витамин С* (аскорбиновая кислота). Играет важную роль в обмене фенилаланина и тирозина, что очень важно для поддержания сульфгидрильных групп ферментов в активном (восстановленном) состоянии. Он важен также для образования внутриклеточных веществ типа коллагена, хондромуцина, дентина, цементирующего вещества между эндотелиальными клетками сосудов. Кроме того, витамин С является важным фактором антиоксидантной системы, ибо обеспечивает инактивацию свободных радикалов, предотвращая, таким образом, повреждение мембраны клетки (рис. 3).

При дефиците витамина С в классическом виде развивается цинга, характерной особенностью которой является склонность к кровоточивости, нарушение скелета и выпадение зубов.

*Рибофлавин*. Он необходим для образования простетических групп цитохромов и контролирует, таким образом, тканевое дыхание. Дефицит рибофлавина проявляется у человека через несколько недель васкуляризацией роговицы, кератитом и ее изъязвлением, развитием трещин, струпа возле углов рта (хейлоз), воспалением языка и губ.

*Холин* образуется из метионина и играет важную роль в обмене жиров. Он является важным компонентом фосфолипида лецитина и входит в состав любой клетки. Проявления дефицита холина точно такие, как и при недостатке естественно образуемого липокаина в прото-

ках поджелудочной железы, что наблюдается при «тотальном диабете» и ведет к нарушению окисления жира в печени и его мобилизации в виде  $\beta$ -липопротеидов. Результатом этого является ожирение печени и склонность к канцерогенезу.

## ГЛАВА 9. СТРЕСС И ЕГО РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

Стресс (от английского «stress» — *напряжение*) представляет собой совокупность защитных и повреждающих реакций организма, возникающих в результате нейроэндокринных и метаболических сдвигов в ответ на действие чрезвычайных или патологических факторов, проявляющихся адаптационным синдромом.

По мнению П.Д. Горизонтова и соавт., стресс представляет «ту форму проявления адаптивных реакций, которая связана с включением нейроэндокринного звена, вызывающего мобилизацию всех систем организма как выражение крайнего напряжения защитных сил».

Адаптация — это, прежде всего, сохранение жизненно важных параметров гомеостаза или внутренней среды в условиях стрессорных воздействий, обеспечивающих организму благоприятное существование (И.А. Аршавский).

Термин «стресс» был введен в научную медицинскую литературу канадским патологом Гансом Селье в 1936 году, определившим стресс «как неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование». Толчком к формированию концепции стресса послужило наблюдение в студенческие годы стереотипных реакций при различных заболеваниях. Так, он обратил внимание на то, что потеря аппетита, исхудание, снижение мышечной силы, повышение температуры, слабость и другие признаки наблюдаются при многих заболеваниях инфекционного или неинфекционного характера.

Позже, в 1936 году, вводя экспериментальным животным неочищенные и токсические вытяжки тканей, а также при травмах, инфекциях, кровотечениях, нервном возбуждении и т.д., он наблюдал также стандартные изменения в ряде органов, которые обозначил как общий адаптационный синдром или синдром биологического стресса, состоящий из трех фаз:

1. Реакции тревоги.
2. Фазы сопротивления или резистентности.
- 3- Фазы истощения.

Реакция тревоги развивается сразу после действия чрезвычайного раздражителя и продолжается в течение 24—48 часов. Она сопровождается сложными изменениями нейроэндокринной и других систем и органов целостного организма, приводящими к развитию адаптивных реакций, причем резистентность организма после первоначального снижения повышается. Однако, согласно Ф.И. Фурдуй и соавт., изменения, наблюдаемые в организме в стадии тревоги и резистентности, направлены не на приспособление к чрезвычайным воздействиям, а на осуществление защитной реакции.

На смену реакции тревоги (в зависимости от силы и продолжительности действия раздражителя при условии, что они не пре-

вышают компенсаторных возможностей организма) может наступить стадия резистентности или устойчивости организма. Для этой стадии характерно повышение устойчивости организма к патогенным воздействиям. Нейроэндокринная система не претерпевает таких значительных изменений, как в первой стадии.

В ответ на действие сильного или часто повторяющегося раздражителя происходит истощение компенсаторных возможностей организма. Результатом этого является переход реакции тревоги или следующей стадии резистентности в фазу истощения. По данным Л.Х. Гаркави с соавт., реакция эндокринных желез близка той, которая наблюдается в первой стадии стресса, — глюкокортикоиды преобладают над минералкортикоидами, снижена активность щитовидной и половых желез, угнетена тимико-лимфатическая система, система соединительной ткани, иммунитет. Однако в отличие от первой стадии стресса количество кортикотропина и глюкокортикоидов начинает снижаться. Для стадии истощения характерно нарушение приспособляемости организма к условиям существования и устойчивости к сильным раздражителям.

Считают, что трехфазное течение стресса составляет основу стресса и в третьей фазе организм утрачивает энергетические ресурсы, и адаптация становится невозможной.

Одновременно Г. Селье была установлена триада функциональных и морфологических изменений во внутренних органах в виде сморщивания тимуса, атрофии лимфатических узлов, образования язв в желудке и кишечнике. Возникновение таких сдвигов, по его мнению, обусловлено избыточной продукцией кортикотропина и глюкокортикоидов.

Таким образом, Г. Селье были установлены факты фундаментального значения, в том числе роль гормонов системы гипофиз — кора надпочечников в механизме стресса.

В своем учении о стрессе и адапционном синдроме Г. Селье основное внимание обращал на роль гормональных изменений без анализа участия нервной системы в механизме формирования стресса. Эти ошибочные воззрения подверглись справедливой критике в отечественной литературе.

В общебиологическом плане, по мнению Ф.З. Меерсона, стресс-реакция сформировалась в процессе эволюция как необходимое неспецифическое звено более сложного целостного механизма адаптации. С другой стороны, как известно, стресс является важным звеном не только механизма адаптации, но и патогенеза многих заболеваний.

### **Этиология стресса**

Факторы, вызывающие стресс-реакцию, получили название стрессоров. Все они различны по силе, продолжительности и специфичности, но основная их роль в живом организме заключается в мобилизации неспецифической биологической реакции, то есть стресса.

Стресс возникает не только при действии сильных или чрезвычайных раздражителей, но и слабых, длительно повторяющихся. В большинстве работ Г. Селье указывает, что стресс, как правило, возникает в ответ на сильный раздражитель, однако четких критериев интен-

сивности патогенного фактора не дает, что, по мнению Л.Х. Гаркави с соавт., ведет к путанице и неправильному представлению о том, что стресс — общая неспецифическая адаптационная реакция на любой раздражитель.

К.Н. Погодаев считает, что положение Г. Селье о том, что различные по природе и механизму действия раздражители могут вызывать стандартные неспецифические изменения, появилось значительно раньше, еще в 1909 году предложено отечественным ученым А.А. Богомольцем и интенсивно разрабатывалось при изучении многих биологических систем.

Сам Г. Селье в своей книге «Стресс без дистресса» указывает, что «концепция стресса очень стара. Вероятно, еще доисторическому человеку приходило в голову, что изнеможение после тяжких трудов, длительное пребывание на холоде или жаре, кровопотеря, мучительный страх и любое заболевание имеют нечто общее. Он не осознавал сходства в реакциях на все, что превышало его силы, но когда приходило это ощущение, инстинктивно понимал, что достиг предела своих возможностей».

В условиях патологии стресс вызывается «сильными», «экстремальными» или «чрезвычайными раздражителями», неизбежно приводящими к шоку или даже смерти (Т.Н. Кассиль). При этом еще Г. Селье указывал, что состояние стресса вызывается как при избыточном действии раздражителя, так и при отсутствии привычных, необходимых воздействий (например, при отсутствии звуковых раздражителей).

А.В. Вальдман выделяет два качественно различных вида стрессоров:

1. Стрессоры, действующие на организм физически-химическим путем (механические, химические, болевые, температурные факторы, иммобилизация и др.). Они воздействуют на ткани непосредственно физическим или химическим путем и обеспечивают формирование так называемого физиологического (физического) стресса.

2. Стрессоры психогенные вызывают эмоционально-психические реакции. К ним относятся ожидание боли, возможных неприятностей, боязнь смерти, страх нежелательных последствий и др.

Эмоции — обязательный компонент стресса. Они становятся особенно выраженными при действии психологических или информационных стрессоров. Такой стресс и был назван эмоциональным или психогенным (Л.А. Китаев-Смык).

У животных положительные эмоции возникают при удовлетворении пищевой, половой функции. Эмоциональный стресс у них возникает при голодании, половом отборе, агрессии.

Все стрессоры в зависимости от характера вызываемых изменений в организме подразделяются на системные стрессоры, в результате действия которых развивается общий адаптационный синдром, и топические (локальные) стрессоры, формирующие локальный стресс, классическим примером которого являются факторы, вызывающие воспаление. Для развития стресса имеет значение и реактивность организма, ибо нарушение нервной, эндокринной систем, обмена веществ, перенесенные заболевания и т.д. изменяют способность организма реагировать на действие стрессоров.

В эксперименте для воспроизведения местного адаптационного синдрома (МАС) предложена модель абсцесса, получаемого введением под кожу спины крысы 2,5 мл воздуха с небольшим количеством раздражающего вещества. Для МАС также характерно трехстадийное течение. В стадии, например, резистентности, когда даже введение некротизирующих доз не вызывает существенных изменений в очаге воспаления, обнаружены также перекрестная резистентность и сенсibilизация. Последняя связана с повышением чувствительности и повреждаемости очага воспаления другими флогогенными раздражителями. На развитие местного адаптационного синдрома оказывают влияние гормоны (АКТГ, СТГ, глюкокортикоиды, минералокортикоиды).

### **Общий патогенез стресса**

Стрессорные факторы, действующие на организм, вызывают в нем цепь защитно-приспособительных реакций, заключающихся в изменении нервных, гормональных, метаболических и физиологических процессов. По мнению большинства ученых, пусковыми факторами в формировании стресса (физиологического и эмоционального) в ответ на сильные и сверхсильные раздражители являются нарушения функции нервной и эндокринной систем вследствие изменения регуляции на различных уровнях их организации. Начальные изменения при стрессе осуществляются рефлекторно и сам раздражитель может быть не только обычным, но чрезмерным и даже патогенным по своей природе (К.И. Погодаев).

При действии стрессоров первоначально активируется симпатoadреналовая система, следствием чего является увеличение в крови катехоламинов (адреналин и норадреналин). Адреналин имеет преимущественно надпочечниковое происхождение, а норадреналин образуется окончаниями симпатических нервов. Количественное изменение их в крови характеризует гормональное и медиаторное звено симпатoadреналовой системы. Катехоламины, как известно, являются важнейшими регуляторами адаптивных реакций организма. Они обеспечивают быстрый переход организма из состояния покоя в состояние возбуждения, нередко достаточно большой продолжительности, именно катехоламиновая реакция является важнейшим элементом в формировании состояния стресса (Кеннон). В целом, уже в ранних работах была отмечена опеределенная зависимость между изменениями катехоламинов и характером стрессора. В частности, при эмоциональном стрессе наблюдали изменения адреналина и норадреналина. При стрессе, для которого важны гомеостатические, гемодинамические или терморегуляторные изменения (мышечная нагрузка, охлаждение), более значительны изменения со стороны норадреналина; первично возникают метаболические расстройства (например, гипогликемия); более выраженная реакция имеет место со стороны гормонального звена симпатoadреналовой системы, что сопровождается преимущественным увеличением адреналина. В настоящее время в реакции симпатoadреналовой системы выделяют три фазы (Э.Ш. Матлина, Г.Н. Кассиль).

Первая фаза быстро наступающей активации обусловлена быстрым освобождением норадреналина нервными элементами гипоталамуса и



других отделов нервной системы. При длительном стрессорном воздействии содержание норадреналина уменьшается в мозговых структурах. Норадреналин активирует адренергические синапсы ретикулярной формации и гипоталамуса и вызывает общее возбуждение симпатoadреналовой системы с усилением синтеза и секреции адреналина мозговым веществом надпочечников. Значение адренергических механизмов в активации симпато-адреналовой системы подтверждают наблюдения, показывающие, что в условиях резерпинной или аминозиновой депрессии образования и выделения норадреналина не наступает характерных сдвигов в гормональном звене симпато-адреналовой системы. Содержание адреналина и норадреналина в крови увеличивается. Считают, что, несмотря на увеличенный выброс адреналина, содержание его в мозговом веществе надпочечников не уменьшается. В гипоталамусе и других отделах мозга содержание адреналина повышается, что обусловлено повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Содержание адреналина в сердце увеличивается, что рассматривают как следствие усиленного захвата его из крови. В первую очередь, это обеспечивает быструю и сильную активацию обменных процессов и увеличение сократительной способности миокарда. Содержание норадреналина в сердце может быть как увеличенным, так и уменьшенным в зависимости от соотношения образования и потребления его. Нарастание концентрации адреналина также характерно для начального этапа стресса и является причиной мобилизации гликогена печени и гипергликемии.

В настоящее время показано, что в стадии тревоги наряду с активацией симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем принимает участие и островковый аппарат поджелудочной железы, что проявляется в резком повышении инкреции инсулина в результате имеющей место гипергликемии. Таким образом, при реакции тревоги имеет место избыточное образование катехоламинов, глюкокортикоидов и инсулина и торможение секреции других гормонов — гормона роста, половых и щитовидной железы.

Для второй фазы характерна длительная и устойчивая активация симпато-адреналовой системы с повышенным выделением в кровь адреналина и снижением его в надпочечниках. Норадреналин поступает в кровь из окончаний симпатических нервов. Одновременно усиливается его синтез из предшественников. Адреналин накапливается в гипоталамусе и коре мозга, печени. Показано, что в условиях стресса продукция и содержание в крови катехоламинов и глюкокортикоидов становится максимальной, а инсулин инкретируется в минимальных количествах.

Третья фаза характеризуется ослаблением и истощением симпато-адреналовой системы. Содержание адреналина в надпочечниках и поступление его в кровь уменьшается. Во всех тканях уменьшается уровень предшественников катехоламинов (дофамина и ДОФА). Снижается уровень норадреналина в сердце и гипоталамусе, а адреналин нарастает во всех отделах мозга, что связывают с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. По мнению Л.Е. Панина, в фазе истощения происходит срыв адаптивных регуляторных механизмов, и организм гибнет в связи с невозможностью адекватного энергообеспечения адаптационных процессов в организме, особенно вследствие истощения

запасов гликогена в печени. Отражением этих изменений является развитие гипогликемии. Считают, что в мозговых структурах нарастает оборот норадреналина, что проявляется не только в увеличении его синтеза, но и утилизации. Полагают (А.В. Вальдман с соавт.), что скорость оборота норадреналина регулируется через М- и Н-холинорецепторы ацетилхолином, а также кортикотропином и кортикостероидами за счет усиления синтеза и регуляции ЦАМФ.

При действии различных стрессоров, в зависимости от их силы и продолжительности, исходного состояния, реактивности, времени суток и т.д. изменяется содержание и соотношение между адреналином и норадреналином. Так, по данным Г.Н. Кассиля, при психогенном стрессе, обусловленном задержкой внешних проявлений, в кровь поступает преимущественно адреналин и меньше — норадреналин. Обнаружено, например, 10-кратное увеличение адреналина у лиц, не привыкших к ночной работе (врачи, инженеры), свидетельствующее об активации гормонального звена симпато-адреналовой системы. У лиц, адаптированных к ночной работе, увеличение адреналина было выражено меньше.

При гневe, состояниях аффекта, ярости, негодовании, а также при длительном умственном и физическом напряжении увеличивается преимущественно норадреналин. Так, у диспетчеров с их очень напряженным трудом в результате нарушения графика работы, непредвиденных помех, ошибок, технических неполадок и аварийных ситуаций наблюдается увеличение секреции норадреналина и повышение соотношения норадреналин — адреналин. Подобные сдвиги катехоламинов ого обмена свидетельствуют о превалирующей активации медиаторного звена симпато-адреналовой системы.

Специальные исследования (Т. Кокс) показывают, что у человека выделение катехоламинов приблизительно соответствует степени эмоционального возбуждения. Кроме того, установлено, что как неприятные ситуации, так и приятные (веселые, большое удовольствие) характеризуются повышенным выделением в кровь катехоламинов.

Особый интерес представляют данные об изменениях обмена катехоламинов в инициальном периоде стресса, в связи с их ролью в качестве «пусковых» факторов, активирующих гипоталамо-гипофизарно-адренортикальную систему. Работами С.А. Ереминой, выполненными на кафедре патологической физиологии Ростовского медицинского института, в формировании первичной реакции симпато-адреналовой системы на стресс выделены две фазы. Первая из них, развивающаяся тотчас после действия стрессора, характеризуется резким повышением содержания в тканях, особенно гипоталамической области, уровня адреналина и дофамина с одновременным снижением содержания норадреналина. Вследствие этого данная фаза получила название фазы диссоциации секреторно-синтетической активности симпато-адреналовой системы. Вторая фаза была названа фазой синхронной активации симпато-адреналовой системы, т.к. для нее характерно генерализованное возбуждение всех уровней данной системы. Это находит отражение в увеличении концентрации всех катехоламинов — адреналина, норадреналина и дофамина с параллельным повышением их метаболизма. Такая последовательность активации симпато-адреналовой системы при фор-

мировании стресса имеет определенный биологический смысл, поскольку адреналин и дофамин способствуют экстренному выделению кортиколиберина из зон его депонирования в гипоталамусе, а норадреналин, усиливая эффекты адреналина и дофамина, обеспечивает восполнение депо кортиколиберина, активируя его биосинтез.

По данным М.И. Митюшова и соавт., клетки, содержащие катехоламины, обнаружены в стволе и ретикулярной формации мозга, их аксоны в большом количестве заканчиваются в гипоталамусе и, имея большое количество коллатералей, обеспечивают быстрое распространение возбуждения по всем структурам мозга, включая в реакцию стресса соматический, вегетативный и эмоциональный компоненты. Кроме того, влияя на сосуды портальной системы гипоталамуса, регулируют транспорт либеринов по портальной системе в аденогипофиз.

Полагают, что из крови адреналин в результате повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера поступает в адренореактивные структуры заднего гипоталамуса, где активирует адренергические образования ретикулярной формации и образование либеринов, особенно кортиколиберина, а последний, стимулируя образование кортикотропина передней доли гипофиза, усиливает выброс в кровь кортикостероидов. Высказывается мнение, что адренергические элементы мозга не прямо связаны с нейросекреторными клетками гипоталамуса, а через промежуточное звено, включающее серотонин и ацетилхолинергические элементы.

О роли катехоламинов в активации системы гипоталамус — гипофиз кора надпочечников свидетельствует четкая связь между содержанием адреналина в крови и секрецией кортикостероидов. Указанные взаимоотношения имеют принципиальное значение, ибо «при высокой реактивности медиаторного отдела симпато-адреналовой системы (норадреналиновый характер стресс-реакции) потребность организма в кортикостероидах ниже, чем при высокой реактивности гормонального отдела симпато-адреналовой системы (адреналиновый характер стресс-реакции)». (Г.Н. Кассиль).

Таким образом, по современным представлениям симпато-адреналовая система, обеспечивающая формирование «реакции тревоги» и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, с которой связывают формирование «реакций защиты», тесно взаимосвязаны между собой. В развитии стресса важная роль принадлежит серотонинергической системе. Серотонин снижает освобождение кортикотропина и кортикостероидов при стрессе. Торможение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы серотонином осуществляется через медиальный гипоталамус.

Считается, что в процессе формирования общего адаптационного синдрома также изменяется активность и других эндокринных систем (гипоталамо-нейрогипофизарной, тиреоидной, инкреторной функции поджелудочной железы и др.).

### **Изменения в организме при стрессе**

В настоящее время показано, что стресс сопровождается функциональными (нейроэндокринными, обменными) и морфологическими

изменениями. Доказана роль стресса как главного этиологического фактора язвенных поражений слизистой желудка, гипертонической болезни, атеросклероза, нарушений структуры и функции сердца, формирования иммунодефицитных состояний и злокачественных опухолей, нарушений обмена веществ (рис 9.1).

**Патогенез язв желудка при стрессе.** Язвы желудка образуются как обязательный признак первой стадии стресс-реакции. У человека формирование язв наблюдается при стрессе, вызванном конфликтом между необходимостью осуществлять пищевую, половую, оборонительные реакции и запретом или невозможностью их осуществления. У животных аналогичная ситуация моделируется при формалиновом стрессе, иммобилизации, болевом раздражении и невозможностью животных уйти от болевого воздействия. Язвы желудка и кишечника сейчас обнаружены практически при всех сильных стрессорных воздействиях, а у человека особенно после сильных эмоциональных переживаний.

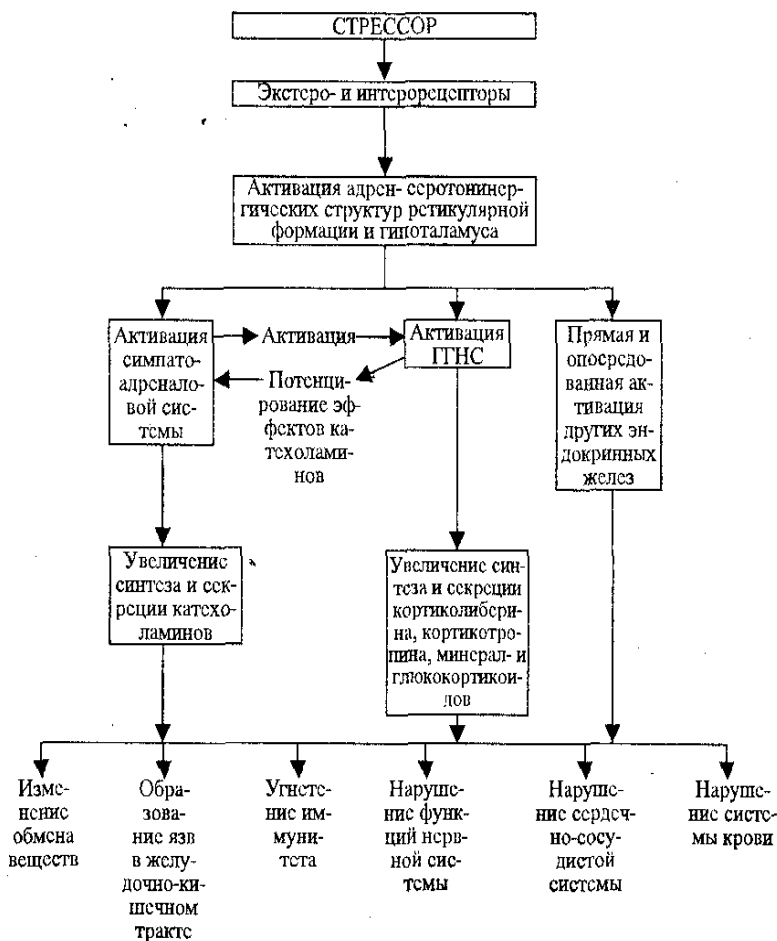


Рис. 9.1. Общий патогенез стресса

Показано, что язвы желудка и кишечника развиваются не во время самого стрессорного воздействия, а спустя некоторое время (в эксперименте, обычно на голодных животных). Полагают, что в результате возбуждения симпато-адреналовой системы возникает спазм артериол мышечной оболочки желудка, стаз крови, повышение проницаемости сосудов, кровоизлияния и некроз. Одновременно подавляется секреция желудочного сока. Лишь после прекращения стрессорного воздействия восстанавливается, а затем повышается активность парасимпатического отдела нервной системы и усиливается секреция желудочного сока. Ишемизированные и некротизированные участки слизистой оболочки подвергаются перевариванию с образованием язв (Ф.З. Меерсон).

Таким образом, сильное возбуждение симпато-адреналовой системы при стрессе вызывает повреждение слизистой желудка, а после-

дующее повышение парасимпатических влияний и усиление секреции желудочного сока приводят к формированию язв.

**Нарушения сердечно-сосудистой системы при стрессе.** Активация при стрессе симпато-адреналовой системы вызывает учащение ритма сердечных сокращений, увеличение систолического и минутного объема кровообращения, общего периферического сопротивления, следствием которых является подъем системного артериального давления.

При длительном и интенсивном стрессе регистрируется повреждение миокарда, основными причинами которого являются высокие концентрации катехоламинов, активирующие перекисное окисление липидов, а образующиеся в результате этого гидроперекиси повреждают биомембраны клеток сердца и других органов и тканей (мышцы, аорты). По данным Ф.З. Меерсона, перекисное окисление липидов для различных органов при стрессе сохраняется от 2 до 5 суток. Повышение проницаемости мембран лизосом кардиомиоцитов и выход протеолитических ферментов в цитоплазму и кровь вызывает более значительное повреждение мембран клеток. Очаговые контрактуры мышечных волокон и некротические изменения в сердце при стрессе объясняют нарушением мембранного транспорта кальция, ибо удаление кальция из миофибрилл — необходимый процесс нормального расслабления. Основу указанного нарушения составляет повышение проницаемости мембран саркоплазматического ретикулула для кальция и снижение активности фермента Са-АТФ-азы. После перенесенного стресса выявлено снижение адренореактивности сердечной мышцы. По Ф.З. Меерсону, патогенез повреждений сердечной мышцы при стрессе можно представить следующим образом: высокие концентрации катехоламинов → активация перекисного окисления липидов и накопление перекисных соединений → лабилизация лизосом → повреждение мембран перекиси липидов и протеолитическими ферментами, мембран сарколеммы и саркоплазматического ретикулула → нарушение транспорта кальция в миокардиальных клетках → кальциевая контрактура и гибель клеток.

Стресс является также важным инициальным моментом формирования гипертонической болезни вследствие активации симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем и последующего расстройства водно-солевого обмена и сосудистого тонуса.

Таким образом, уже на примере расстройств сердечно-сосудистой системы мы видим, как стресс-синдром превращается из звена адаптации в звено патогенеза неинфекционных заболеваний.

**Изменения крови при стрессе.** Изменения крови и их механизмы при однократном и повторном стрессе (иммобилизация, раздражение электрическим током, мышечная нагрузка, гипоксия, кровопотеря, введение эритропоэтинов и др.) подробно изучены П.Д. Горизонтовым с соавт. Продолжительность, интенсивность изменений крови и развитие всех стадий стресса определяются длительностью и специфичностью действующего на организм стрессора. Важные с точки зрения теории и практики медицины факты<sup>1</sup> были получены исследователями благодаря комплексному изучению различных отделов системы крови (лимфоидных органов, периферической крови, костного мозга), что позволило судить о реакциях системы крови как единого органа. Ими уста-

новлены два периода изменений в течение 48—72 часов от начала воз- действий.

В первом периоде, продолжительностью 12 часов, в крови обнаруживается нейтрофилез, лимфо- и эозинопения, уменьшение числа клеток в лимфоидных органах. В костном мозге отмечено уменьшение количества зрелых нейтрофильных гранулоцитов, преходящее увеличение содержания лимфоцитов.

К концу первых суток изменения в крови нивелировались и начинался второй период, формирование которого определяется спецификой примененного стрессора. Изменения происходят в основном в костном мозге в виде активации эритро- и лейкопоэза, явлений гиперплазии, снижения количества лимфоцитов (как Т-, так и В-лимфоцитов). В селезенке количество лимфоцитов нормализуется, а в тимусе продолжается снижение числа клеток.

Такие закономерности имеют место у разных видов животных (мыши, крысы, морские свинки).

Анализ подобных изменений в зависимости от возраста показал, что только через 1 месяц после рождения изменения крови соответствуют сдвигам, наблюдаемым у взрослых животных. Особенно это касается лимфопении, уменьшения клеток в тимусе и лимфоидного пика костного мозга. Эти изменения крови характеризуют первую стадию стресса — реакцию тревоги.

По мнению П.Д. Горизонтова и соавт., с избыточной продукцией и секрецией гормонов глюкокортикоидов связаны эозино- и лимфопения, снижение клеток в тимусе, накопление гемопоэтических клеток в первом периоде стресса и гранулоцитопоз — во втором периоде. Такие же изменения, как нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоидный пик в костном мозге, а также уменьшение лимфоидных клеток в селезенке не зависят от гормональных влияний.

Основное значение в опустошении лимфоидных органов принадлежит миграции клеток из этих структур; снижению пролиферативной активности и распаду лимфоцитов в этих органах принадлежит меньшая роль, хотя при некоторых стрессорных воздействиях (например, гипоксии) распад клеток — основная причина лимфопении.

Показано также различие механизмов миграции лимфоцитов при стрессе из тимуса и селезенки. Мобилизация клеток из тимуса обусловлена действием избытка гормонов гипофизарно-адренкортикальной системы, а в селезенке — повышением тонуса гладкой мускулатуры в результате возбуждения  $\alpha$ -адренорецепторов. Сокращение гладкой мускулатуры способствует выбросу в кровь большого числа лимфоцитов.

Причиной лимфопении является увеличение выхода их из крови и поступление в ткани, особенно в костный мозг. Накопление лимфоцитов в костном мозге в стадии тревоги, по мнению П.Д. Горизонтова с соавт., имеет большое биологическое значение, так как увеличивает его иммунокомпетентность.

Через 1-3 суток после однократного стрессорного воздействия регистрируется период повышенной резистентности, и повторное воздействие приводило в течение первых шести дней только к изменениям со стороны периферической крови.

Таким образом, при повторном однократном действии стрессорного фактора в организме возникает ответ меньшей степени выраженности в виде изменений крови, но без реакции со стороны кроветворных органов, что необходимо рассматривать как вторую стадию стресса — стадию резистентности.

В третьей стадии стресса, возникающей в результате сильного и продолжительного действия стрессоров, формируется стадия истощения, для которой характерно снижение числа клеток в различных отделах системы крови до величин, несовместимых с жизнью.

**Влияние стресса на иммунитет.** В стадии тревоги в зависимости от силы и длительности действия стрессора и, особенно в условиях действия экстремальных факторов отмечается торможение иммунологических механизмов, следствием чего обычно является уменьшение интенсивности аллергических реакций, снижение резистентности к опухолемому росту, повышение чувствительности к вирусным и бактериальным инфекциям.

В основе иммунодепрессии лежат увеличение концентрации глюкокортикоидных гормонов и возникающее вследствие этого перераспределение клеток, торможение митоза лимфоцитов, активация Т-супрессоров, цитолитический эффект в тимусе и лимфоидных узлах. Иммунодепрессия характерна как для гуморальной, так и клеточной форм иммунитета.

В стадии резистентности регистрируется не только восстановление, но и увеличение иммунитета.

Если интенсивность и продолжительность стрессора очень велики, восстановления, а тем более стимуляции иммунитета не происходит и, по мнению П.Д. Горизонтова с соавт., формируется третья фаза стресса, проявляющаяся формированием вторичной иммунологической недостаточности.

**Нарушения обмена веществ при стрессе.** Усиленная продукция катехоламинов при стрессе активирует фосфоорилазу печени и распад гликогена в этом органе. Кроме того, избыток глюкокортикоидов стимулирует в печени и почках глюконеогенез. Эти два механизма объясняют важное проявление стресса — гипергликемию, что увеличивает образование и инкрецию инсулина. Поэтому в условиях длительного стресса вследствие постоянной и продолжительной гипергликемии и стимуляции  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы может наступать напряжение, перенапряжение и истощение инсулярного аппарата, что и составляет основу механизма сахарного диабета при стрессе. Иногда он называется диабетом напряжения.

В стадии истощения имеет место снижение содержания глюкозы в крови вследствие отсутствия запасов гликогена в печени. Так, в экспериментах на крысах показано, что в условиях 24-часового голодания в печени крыс обнаруживаются следы гликогена.

В условиях стресса ингибируется гликолиз в печени, мышцах, сердце, не изменяется в мозге и активируется в надпочечниках (Л.Е. Панин). Это связано с изменением активности основных ферментов гликолиза - гексокиназы и фосфоорилазы печени.



Глюконеогенез в печени и почках (т.е. синтез глюкозы из неуглеводистых продуктов - пирувата, лактата, глюкогенных аминокислот) осуществляется с участием ключевого фермента фосфоэнолпируваткарбоксыназы и резко возрастает при стрессе.

Активации глюконеогенеза способствует снижению инсулина в крови, особенно в стадии резистентности, что за счет активаций контринсулярных гормонов обеспечивает мобилизацию жира, ингибирование гликолиза и усиление глюконеогенеза. Кроме того, это обеспечивает переключение энергетического обмена на липидный. Именно в этот период, по мнению Л.Е. Панина, источником углеводов становится глюконеогенез, основу которого составляют глюкогенные аминокислоты: частично гликоген в печени образуется из лактата через цикл Кори. Именно в этот период основным энергетическим материалом становятся жирные кислоты, а их продукты — кетоновые тела — как энергетический материал окисляются в мозге, почках, сердце, мышцах. Интенсивно используются жирные кислоты, особенно в мышцах.

Как показывают клинические наблюдения, при стрессе снижается чувствительность нервной ткани к дефициту углеводов, так как в биоэнергетике возрастает роль кетоновых тел, образующихся за счет интенсивного использования жирных кислот в качестве энергетического материала.

По данным Л.Е. Панина, дефицит углеводов при стрессе начинает сказываться в стадии истощения, что проявляется в дальнейшей активации симпатно-адреналовой системы и выбросе инсулина, но к этому времени углеводные резервы исчерпываются полностью. Поэтому в стадии истощения развивается гипогликемия, которая ведет к гибели организма вследствие невозможности энергообеспечения.

В результате избыточной продукции катехоламинов и глюкокортикоидов имеет место усиленная мобилизация жиров из жировых депо с формированием гиперлипидемии и особенно гиперхолестеринемии, что способствует отложению холестерина в сосудах и развитию атеросклероза. Клинические наблюдения показывают увеличение в крови при стрессе общих липидов, общего холестерина, свободных жирных кислот, суммарной фракции липопротеинов низкой плотности. При стрессе усиливается перекисное окисление липидов, и образующиеся перекиси вызывают прямое повреждение сосудистой стенки. Доказательством того, что происходит повреждение клеточных мембран, является выраженное увеличение количества ферментов в крови.

В эксперименте получен атеросклероз путем назначения животным безантиоксидантной диеты, содержащей избыток перекисей липидов. В этом случае, по данным Ф.З. Меерсона, перекисями повреждаются сосуды с отложением в них кальция и липидов. Этот процесс ускоряется в условиях иммобилизационного стресса и тормозится ингибитором окислительных процессов — ионоломом.

Таким образом, стресс может усиливать и способствовать формированию атеросклероза за счет формирования стрессорной гиперлипидемии и особенно гиперхолестеринемии, а также повреждения мембран клеток перекисями липидов.

Как уже говорилось, в условиях стресса возрастает роль липидов в биоэнергетике организма, и энергетический обмен переключается с углеводов на липиды, что находит отражение и в перестройке дыхательной цепи в митохондриях клеток. Это проявляется в уменьшении

образования ацетил-КоА из углеводов и увеличением образования его из жирных кислот.

Первый путь окисления углеводов и липидов через цикл Кребса был назван Л.Е. Паниным «углеводным», второй — в виде фосфорилирующего окисления липидов по перекисному механизму, назван «липидным».

Полагают, что в стадии резистентности энергетический обмен с углеводного типа переключается на липидный, а цАМФ является тем медиатором, с помощью которого происходит переключение энергетического обмена. Увеличение цАМФ в тканях (печень, мышцы) тормозит гликолиз за счет ингибирования гексокиназы. Подавляется липогенез и активируется липолиз. В митохондриях, особенно печени, возрастает скорость фосфорилирующего окисления как углеводов (пируват), так и, особенно, липидных субстратов (Л.Е. Панин).

### **Общие принципы профилактики стресса**

Повышение устойчивости организма человека к стрессу является одной из важнейших социальных задач. В настоящее время показано, что многие нейролептики, транквилизаторы, М-холиноблокаторы очень широко применяются в стрессорных ситуациях и для их профилактики используются транквилизаторы, особенно производные бензодиазепина (седуксен, элениум и др.). После введения их в организм при стрессе уменьшается содержание адреналина в гипоталамусе и степень выраженности роста его концентрации в крови. Известно, что адреналин играет важную роль в формировании тревоги, страха, гнева, агрессии.

По мнению Ф.З. Меерсона и соавт., профилактике стресса способствует повторный, кратковременный стресс, следствием которого является формирование адаптации. При этом предупреждаются повреждения сердца, желудка и других органов в последующем при интенсивном стрессе, механизмы адаптации связывают с увеличением эффективности центральных тормозных систем головного мозга в результате усиления синтеза ГАМК, дофамина, энкефалинов эндорфинов, а также усиления образования простагландинов и аденозина.

Широкое применение для профилактики стресса находят антиоксиданты, особенно пищевой антиоксидант ионол, витамин Е, которые тормозят интенсивность перекисного окисления липидов, столь характерного для стресса.

## **ГЛАВА 10. НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ**

Как известно, к периферическим кровеносным сосудам относятся мелкие артерии, вены и микроциркуляторное русло, представленное артериолами и венаулами, а также капиллярами.

На мелкие артерии и артериолы, прекапиллярные сфинктеры приходится наибольшая часть сопротивления току крови, и поэтому этот отдел сосудистого русла получил название резистивного.

В капиллярах и посткапиллярных венах осуществляется обмен газов, жидкости, питательных веществ и продуктов метаболизма. Таким образом, капилляры и посткапиллярные вены представляют обменный отдел микрососудистого русла.

Венулы и мелкие вены составляют емкостный отдел, ибо в них сосредоточена основная масса циркулирующей крови. Специальными исследованиями показано, что в венозном русле сосредоточено 60—70 %, в сосудах с высоким давлением — 10—12 %, а в капиллярах — только 4—5 % объема циркулирующей крови (рис. 10.1).

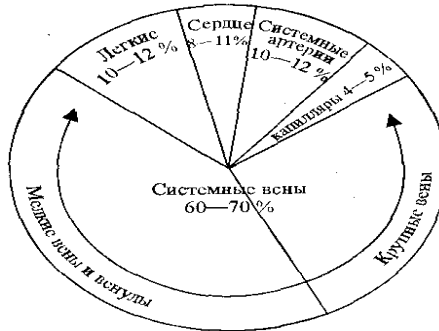


Рис. 10.1. Распределение объема крови в организме человека в покое (Б. Фолков, Э. Нил)

Важным звеном микрососудистого русла являются анастомозы, или шунтовые сосуды, которые обеспечивают прямую связь между артериальным и венозным руслом, благодаря чему кровь, минуя капилляры, из артериол попадает в венулы. Это явление получило название централизации кровообращения и наблюдается наиболее часто в условиях патологии (например, при шоках различной этиологии).

Регуляция тонуса периферических сосудов (артерий, артериол, прекапиллярных сфинктеров) осуществляется рефлекторно. Они также весьма чувствительны и к химическим влияниям. Причем реактивность микрососудов к некоторым вазоактивным веществам выше, чем у крупных сосудов. По данным Г.П. Конради, денервация не ведет к полной утрате регуляции сосудистого тонуса и осуществляется местными гуморальными факторами, благодаря которым достигается изменение кровообращения в соответствии с уровнем тканевого метаболизма.

Рефлекторное сужение сосудов происходит в результате возбуждения симпатического отдела нервной системы вследствие освобождения адреналина и адреналиноподобных веществ. По данным А.М. Чернуха с соавт., при действии вазоконстрикторов на микроциркуляторное русло первыми закрываются прекапиллярные сфинктеры, затем уменьшается просвет центральных каналов (капилляров) и последними суживаются мышечные венулы. Вазодилататоры например, гистамин, вызывают реакцию микрососудов в обратном порядке.

Расширение сосудов обусловлено парасимпатическим отделом нервной системы и холинэргическими нервными волокнами, медиатором которых является ацетилхолин. Расширение сосудов происходит также при раздражении  $\beta$ -адренорецепторов. В таблице 10.1 представлены основные регуляторные влияния на сосуды скелетных мышц.

**Влияние регуляторных систем на сосуды в скелетных мышцах  
(А.М. Чернух с соавт.)**

Регуляторные системы	Сосуды сопротивления	Прекапиллярные сфинктеры	Емкостные сосуды	Пре- и пост-капиллярное сопротивление	Поток жидкости через капиллярную стенку
Адренергические нервы	сужение +++	сужение +	сужение +++	нарастает +++	абсорбция +++
Холинергические нервы	расширение +++	недостов.	недостов.	снижается ++	фильтрация ++
Катехоламины:					
Стимуляция $\alpha$ -рецепторов	сужение ++	сужение +	сужение ++	нарастает ++	абсорбция ++
стимуляция $\beta$ -рецепторов	расширение +++	расширение	расширение	снижается ++	фильтрация ++
Метаболиты	расширение +++	расширение +++	недостов.	снижается +++	фильтрация +++
Миогенный ответ на растяжение	сужение ++	сужение ++	недостов.	нарастает ++	абсорбция +

+++ — выраженный эффект, ++ — умеренный эффект, + — слабый эффект.

Известно много химических веществ, вызывающих вазомоторные реакции. Так, избыток в крови калия, магния, водородных, ионов соляной, азотной и других кислот, гистамина, ацетилхолина, брадикинина, аденина вызывает дилатацию сосудов, наоборот, увеличение ангиотензина, вазопрессина, адреналина, норадреналина, серотонина, формирует вазоконстрикторный эффект.

Прямая нервная регуляция гладкой мускулатуры сосудов обеспечивает более быструю и совершенную регуляцию по сравнению с гуморальными влияниями. Для емкостных сосудов характерно превалирование нервных влияний над гуморальными. Кроме того, вазоконстрикторный эффект емкостных сосудов наступает при меньшей стимуляции адренергических волокон по сравнению с резистивными сосудами (Б.И. Ткаченко с соавт.). Типовые нарушения периферического кровообращения проявляются в виде гиперемии, ишемии, тромбоза и эмболии.

### Основные феномены нарушения микроциркуляции

Многообразные воздействия на организм, сопровождающиеся расстройствами системного и регионарного кровообращения, могут приводить к таким нарушениям микроциркуляции, как изменение (увеличение, уменьшение) линейной и объемной скорости кровотока, централизация кровообращения, агрегация форменных элементов, сладж, образование плазматических сосудов, расстройства реологических свойств крови, стаз.

Агрегация форменных элементов представляет собой процесс прилипания клеток крови друг к другу. Агрегация, по мнению А.М. Чернуха, всегда является вторичным процессом. Это — реакция на повреждение, вызванное механической, физической, химической, термической травмой, вибрацией, изменением гравитационного давления, гипо- и гипертермией, увеличением в крови крупномолекулярных белков (фибриноген, глобулины). Лейкоциты, эритроциты и тромбоциты, соединяясь друг с другом, образуют цепочки форменных элементов в виде монетных столбиков. При этом поверхность клеток обычно нарушается, теряется четкая граница между поверхностью клетки и плазмой. Ламинарность кровотока нарушается, величина агрегатов увеличивается, снижается скорость кровотока. Крайним выражением агрегации является развитие сладжа, различные варианты которого показаны на рисунке 10.2.

**А.М. Чернух выделяет три основных вида агрегатов:**

**1 - Классический тип** - характеризуется крупными агрегатами с неровными очертаниями контуров. Он развивается при замедлении кровотока и характерен для многих патологических процессов, в том числе травмы и инфекции.

**2 - Декстриновый сладж** - имеет агрегаты различной величины, округлые очертания, свободные пространства в виде полостей внутри агрегата. Он наблюдается при введении в кровь декстрана с молекулярным весом 250 000—500 000 и даже выше. Наоборот, низкомолекулярные декстраны улучшают кровоток, так как вызывают дезагрегацию эритроцитов, и поэтому используются в качестве важнейшего лечебного фактора. Такой их эффект обусловлен также разведением крови, увеличением электрического заряда форменных элементов и снижением их способности к агрегации. Все это улучшает, в конечном итоге, реологические свойства крови.

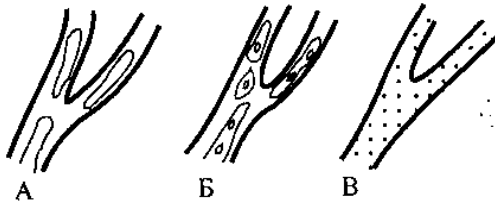


Рис. 10.2. Различные виды сладжа (А.М. Чернух)  
А — классический, Б — декстриновый, В — аморфный

**3 - Аморфный тип сладжа** - представлен мелкими агрегатами, возникающими в большом количестве под влиянием избытка тромбина, серотонина, норадреналина, моделируется введением спирта.

Важнейшими непосредственными причинами агрегации являются замедление кровотока и изменение белкового состава крови. По мере восстановления и нормализации этих показателей агрегация форменных элементов нивелируется. Это свидетельствует об обратимости процесса агрегации.

Агрегация эритроцитов может быть как местной, так и генерализованной. Местная агрегация тромбоцитов, как было установлено прижизненной микроскопией, наблюдается при любом повреждении стенки сосудов (травма, инфекции, интоксикации, опухоли).

Агрегаты могут вызывать закупорку отдельных микрососудов, в результате чего обычно в капилляры поступает только плазма. Поэтому эти капилляры получили название плазматических.

Первичное образование агрегатов начинается с веноулярного отдела микроциркуляторного русла, где, как известно, скорость кровотока наименьшая. Механизмы образования агрегатов точно не изучены. Полагают, что слипание форменных элементов обусловлено нарушениями электрохимических процессов в липидных и гидратно-белковых компонентах клеток крови (В.А. Левтов с соавт.). Более сложным и чаще необратимым процессом является аглютинация форменных элементов.

**Реология** — наука о закономерностях движения жидкостей, в том числе и крови.

Гемореология изучает деформацию и текучесть клеточных элементов, плазмы и их отношения со стенками микрососудов.

Реологические свойства крови зависят от многих параметров: количества эритроцитов и других форменных элементов, их формы величины, взаимодействия друг с другом и стенкой микрососудов, диаметра и механических свойств сосудов, количества и качества белков, наличия агрегатов форменных элементов, сладжей, тромбов, эмболов и других. Именно эти факторы формируют так называемую динамическую вязкость крови. В зависимости от увеличения или уменьшения ее ухудшается или улучшается способность крови к движению по сосудам.

В норме, как правило, движение крови носит ламинарный характер, т.е. все слои жидкости перемещаются в сосудах параллельно друг другу. При нарушении параллельности движения, в условиях патологии, возникает беспорядочное, вихревое или турбулентное движение. Последнее является незначительным, так как сопротивление крови возрастает, и для продвижения одного и того же объема крови требуется большая энергия. При патологии может наблюдаться и гравитационно-расслоенный кровоток, при котором выявляются несколько горизонтальных рядов, перемещающихся с разной скоростью, осевшие клетки, неподвижные клетки крови и агрегаты.

В условиях патологии (воспаление, лихорадка, шок, ишемическая болезнь, тромбозы, и гипо- и гипертермия) изменения реологии крови являются обязательными и требуют соответствующей коррекции и внимания со стороны врачей.

**Стаз** — остановка движения крови в сосудах микроциркуляторного русла. Стаз крови имеет сложный генез и определяется рядом факторов. Наиболее важное значение принадлежит уменьшению перфузионного давления повышению свертываемости крови, явлениям тромбоза и эмболии, составляющим основу нарушений гемореологии. В условиях патологии нередко наблюдается централизация кровообращения, при которой происходит спазм прекапиллярных сфинктеров, что ведет к стазу в капиллярах, а кровь переходит в вены по артериоло-веноулярным анастомозам.

В формировании стаза важное значение принадлежит непосредственному действию на сосуды повреждающих факторов. Высыхание, кислоты, щелочи, токсины, гистамин усиливают агрегацию и, таким образом, повышают сопротивление току крови.

Последствия стаза определяются его продолжительностью. Кратковременный стаз после восстановления кровообращения остается без последствий, ибо не нарушается структура и функция органа. При длительном и обширном стазе развивается циркуляторная гипоксия, дефицит питательных веществ и в конечном итоге — некроз.

### **Гиперемия**

**Гиперемия** — местное полнокровие участка периферической сосудистой системы органа или ткани. В зависимости от происхождения выделяют артериальную и венозную гиперемиию.

Артериальная гиперемия (или активная гиперемия) характеризуется увеличением притока крови в систему микроциркуляции по расширенным артериальным сосудам, при этом сохраняется нормальный отток крови по венозным сосудам. Артериальная гиперемия может наблюдаться в физиологических условиях, например, при мышечной работе или эмоциональном возбуждении. Наиболее часто она наблюдается при патологии.

По механизму развития активная гиперемия может быть результатом раздражения вазодилататоров. Такая гиперемия получила название нейротонической или рефлекторной артериальной гиперемии. В данном случае важнейшим медиатором вазодилатации является ацетилхолин. Нейротоническая гиперемия наблюдается при действии физических, химических, биологических агентов (воспалении, лихорадке, гипертермии и других патологических процессах).

При нарушении тонических влияний симпатического отдела нервной системы на сосуды преобладают эффекты вазодилататоров, и диаметр артериальных сосудов увеличивается. Такая артериальная гиперемия называется нейропаралитической. Классическим примером экспериментального воспроизведения нейропаралитической гиперемии является опыт Клода Бернара, получившего расширение сосудов уха кролика после экстирпации шейных симпатических узлов. Подобная гиперемия встречается частично при декомпрессии, например, после удаления жидкости из брюшной полости при асците и т.д.

Некоторые авторы выделяют миопаралитическую артериальную гиперемиию, связанную с нарушением тонуа гладкой мускулатуры сосудов (например, после ишемии, действия скипидара). Такая форма артериальной гиперемии в чистом виде практически не встречается.

Наконец, артериальная гиперемия может развиваться при накоплении в тканях биологически активных веществ типа гистамина, ацетилхолина, брадикинина, кислых продуктов и др. Такой механизм артериальной гиперемии имеет место при аллергии, воспалении, шоках различной этиологии.

Со стороны микроциркуляции артериальная гиперемия характеризуется расширением артериол, увеличением гидростатического давления в сосудах, линейной и объемной скорости кровотока и количества функционирующих капилляров. Клинически активная гиперемия

характеризуется покраснением, повышением температуры и увеличением объема данного участка ткани.

Покраснение связано с усиленным притоком крови, более богатой оксигемоглобином, и распределением ее в большом количестве функционирующих капилляров. Кроме того, несмотря на интенсивное потребление кислорода в участке гиперемии, количество оксигемоглобина остается выше и в венозной крови.

Повышение температуры связано с увеличением обмена веществ, а в коже — еще и с усилением притока крови более высокой температуры.

Увеличение гиперемизированного участка в объеме обусловлено повышенным притоком артериальной крови, накоплением межтканевой жидкости из-за повышения проницаемости сосудов.

Артериальная гиперемия является до определенной степени полезным процессом, ибо в результате притока большого количества оксигемоглобина и питательных веществ улучшается обмен веществ в тканях. Это находит весьма широкое применение для лечения больных, у которых воспроизводится активная гиперемия различными тепловыми процедурами, назначением горчичников, банок и т.д. Артериальное полнокровие может иметь и отрицательные последствия. Оно может вести к разрыву сосудов (например, головного мозга), если сопровождается резким увеличением гидростатического давления и нарушением целостности сосудистой стенки.

Венозная (застойная, или пассивная) гиперемия характеризуется нарушением оттока венозной крови от органа или участка ткани. Основными причинами ее являются: сдавление венозных сосудов опухолью, рубцом, жгутом, инородным телом, беременной маткой; образование тромбов или развитие сердечной недостаточности, при которой обычно развивается гиперемия большого или малого круга кровообращения.

Со стороны микроциркуляции при этом наблюдается постепенно развивающееся уменьшение линейной и объемной скорости кровотока с последующим формированием толчкообразного, маятникообразного движения крови и стаза. Гидростатическое давление и проницаемость сосудов повышаются, увеличивается количество капилляров, переполненных кровью, они обычно резко расширены.

Клинически застойная гиперемия характеризуется цианозом, понижением температуры, значительным увеличением органа или участка ткани в объеме. Последнее связано с накоплением крови вследствие ограниченного оттока при продолжающемся притоке ее, а также в результате усиленного выпотевания жидкости из сосудов в межтканевое пространство и нарушения ее резорбции в лимфатические сосуды. Цианоз связан с уменьшением количества оксигемоглобина и накоплением восстановленного гемоглобина, который и определяет синюшный оттенок гиперемизированного участка.

Важнейшим проявлением застойной гиперемии является гипоксия тканей.

Снижение температуры на участке венозной гиперемии является следствием уменьшения притока теплой крови, снижением интенсивности метаболических процессов и усиления теплоотдачи через расши-



ренные венозные сосуды. Исключением являются внутренние органы, где изменение температуры не происходит.

Исходы венозной гиперемии зависят от степени ее выраженности, продолжительности, наличия возможности оттока по коллатеральным путям. Например, при циррозе печени возможен отток крови из сосудов брюшной полости по венам пищевода.

Вследствие повышения давления и резкого расширения вен повышается трансудация с формированием отечности, возможны кровоизлияния, разрывы сосудов и кровотечения (например, пищеводные, кишечные, геморроидальные). При длительной венозной гиперемии отмечается выраженная гипоксия, нарушение обмена веществ, накопление кислых продуктов и, в конечном итоге, стимуляция размножения фибробластов и разрастания соединительной ткани.

### **Ишемия**

Термин «ишемия» означает уменьшение или полное прекращение кровообращения в органе или его участке в результате нарушения доставки крови по артериальным сосудам. Поэтому ишемию нередко называют местным малокровием.

Выделяют три основные группы причин, вызывающих различные виды ишемии.

**1. Ангиоспастическая ишемия** — возникает в результате рефлекторного спазма артериальных сосудов при стрессе, болевых воздействиях, при механических, физических (например, холод), химических воздействиях на организм. Большое значение в возникновении ангиоспазма имеют и гуморальные факторы, например, катехоламины, вазопрессин, ангиотензин II и др. Важной причиной ишемии является также увеличение динамической вязкости крови, например, при эритремии, для которой характерно нарастание в крови количества эритроцитов, тромбоцитов, повышение свертываемости крови. Вследствие увеличения динамической вязкости текучесть крови ухудшается, замедляется линейная и объемная скорость кровотока, уменьшается количество функционирующих капилляров.

**2. Обтурационная ишемия** — наблюдается при закупорке просвета артериального сосуда тромбом, эмболом, изменении эндотелия (например, при облитерирующем эндартериите, стенозирующем атеросклерозе).

**3. Компрессионная ишемия** — связана со сдавленной артериальных сосудов извне за счет механического давления (например, жгутом, опухолью, рубцом, отеком жидкостью и т.д.).

При микроскопическом исследовании участка ишемии в результате уменьшения перфузионного давления снижается линейная и объемная скорость кровотока, уменьшается количество функционирующих капилляров, происходит перераспределение форменных элементов и плазмы, следствием чего является появление микрососудов, заполненных преимущественно плазмой (плазматические капилляры).

Из-за уменьшения гидростатического давления в капиллярах и посткапиллярных венулах нарушается обмен жидкости с межклеточным пространством, нарушается образование лимфы и ее отток.

Проявления ишемии целиком и полностью определяются нарушениями кровообращения и обмена веществ, степень выраженности которых зависит от скорости развития ишемии, продолжительности ее, наличия коллатерального кровообращения в органе, в котором формируется ишемия, а также функциональной органоспецифики. Например, при ишемии, нижних конечностей, наряду с основными признаками ишемии, на первый план выступают снижение температуры и боль, а также быстрая утомляемость. При ишемии сердца наряду с нарушениями сократительной способности и расстройствами кровообращения нередко доминирующим является болевой синдром. В зависимости от локализации ишемии головного мозга возможны нарушения дыхания, кровообращения, движения, психики, эмоций, памяти и т.д.

Чувствительность к ишемии различных органов и тканей неодинакова. Так, костная, хрящевая, соединительная ткань высокоустойчивы к ишемии, в то время как клетки мозга, сердца, почек, печени очень чувствительны к ней и погибают достаточно быстро. Например, при ишемии мозга и полном нарушении доставки кислорода нервные клетки гибнут через 5—7 минут.

Клинически ишемизированный участок характеризуется уменьшением в объеме, побледнением, понижением температуры (кроме ишемии внутренних органов, температура которых практически не меняется), нередко болью (например, при ишемии сердца, нижних конечностей и т.д.).

Уменьшение участка ишемии в объеме связано с ограничением притока крови по артериальным сосудам. Это также ведет к уменьшению поступления оксигемоглобина и количества функционирующих капилляров, что является причиной побледнения. Уменьшение притока крови, нарушение обмена веществ являются важными причинами понижения температуры ишемизированного участка.

Боль при ишемии имеет сложный генез и обусловлена раздражением рецепторных образований вследствие уменьшения содержания кислорода, накопления продуктов нарушенного окисления (например, кислот) и биологически активных веществ типа гистамина, кининов, простагландинов.

Патогенез ишемии представляется достаточно сложным.

Следствием уменьшения или полного прекращения кровообращения на участке ишемии является развитие гипоксии, для которой характерно, прежде всего, уменьшение образования АТФ. Запасы ее в клетках невелики. Резервным путем, хотя и малоэффективным, является образование АТФ в результате анаэробного гликолиза, интенсивность которого при дефиците кислорода значительно повышается. Это ведет к накоплению недоокисленных продуктов типа молочной, пировиноградной и других кислот, сдвигу рН в кислую сторону. Очень важным фактором в патогенезе ишемии является нарушение структуры и функции мембран клеток. Во многом такое повреждение вызвано продуктами перекисного окисления липидов, интенсивность которого при этом процессе возрастает.

Вследствие дефицита макроэргов нарушается транспортная функция мембран по обмену электролитов и энергетического ма-

териала, а также синтетические процессы в клетке. Начинают преобладать катаболические процессы. Одновременно повышается проницаемость лизосом с выходом гидролаз и развитием ацидоза. Все это ведет первоначально к повышению проницаемости мембран клеток для натрия и воды, а затем к увеличению образования физиологически активных веществ, под влиянием которых повышается проницаемость капилляров, что стимулирует выход жидкости за пределы сосудов, приводит к набуханию клеток, дистрофическим изменениям и некрозу. Расстройства в очаге ишемии усугубляются гистамином, кининами, простагландинами, определенная роль в них принадлежит и так называемому ишемическому токсину.

Ишемия рассматривается как стадия преинфарктного состояния.

Исходы ишемии находятся в зависимости от степени выраженности, длительности и развития коллатерального кровообращения, ишемия может завершиться полным восстановлением структуры и функций органа, развитием дистрофии или некроза (инфаркта).

### **Общие принципы лечения ишемии**

Требуется как можно быстрое восстановление кровообращения в ишемизированном участке путем снятия сдавления, обтурации, ангиоспазма назначением спазмолитиков миотропного действия, фибринолитических и противосвертывающих средств, с одной стороны, предотвращающих дальнейшее образование тромбов, а с другой, обеспечивающих их лизис. Цель этиотропной терапии ишемии сердца заключается в том, чтобы ликвидировать несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой (нитроглицерин, бета-адреноблокаторы).

Важным является назначение средств типа антигипоксантов, активно влияющих на процессы обмена веществ в участке гипоксии, что способствует уменьшению потребления кислорода и, таким образом, предотвращает развитие некроза.

Для борьбы с токсическим фактором рекомендуют вымывание токсинов за счет стимуляции движения лимфы и удаления ее из грудного протока (Ю.М. Левин).

Учитывая важную роль протеолитических ферментов в патогенезе ишемии, делаются попытки применения ингибиторов. Так, показано, что блокада образования калликреина профилактирует постишемические расстройства (В.З. Харченко).

### **Тромбоз**

**Тромбоз (Thrombosis) — прижизненное, пристеночное образование сгустка крови внутри сосудов.**

*Этиология.* Известны четыре важнейшие причины образования тромбов: нарушение целостности сосудистой стенки, замедление кровотока, повышение способности крови к свертыванию, недостаточность противосвертывающей системы.

Обычно одно замедление кровотока или нарастание в крови факторов свертывания, может и не вести к усилению свертывания крови и тромбообразованию. Однако в комплексе с повреждением стенки сосудов — это важнейшие факторы тромбообразования.

Повреждение целостности сосудов может быть вызвано травмой, высокой или низкой температурой, химическими факторами, токсинами, атеросклерозом.

Замедлению кровотока способствует сердечная недостаточность, варикозное расширение вен, венозная гиперемия. О значении замедления кровотока свидетельствует образование тромбов преимущественно в венозных сосудах.

Тромбообразование в норме предотвращается наличием на внутренней стенке сосудов так называемого Z-потенциала, который обеспечивает отрицательный заряд сосудистой стенки, и поэтому форменные элементы крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), также заряженные отрицательно, не прилипают к эндотелию. Кроме того, эндотелиальными клетками образуются простациклины, которые препятствуют агрегации тромбоцитов. Подавление фибринолиза и других факторов противосвертывающей системы способствует тромбообразованию.

### Патогенез тромбообразования

Патогенез образования кровяного сгустка достаточно сложен и многоступенчат (рис. 10.3).

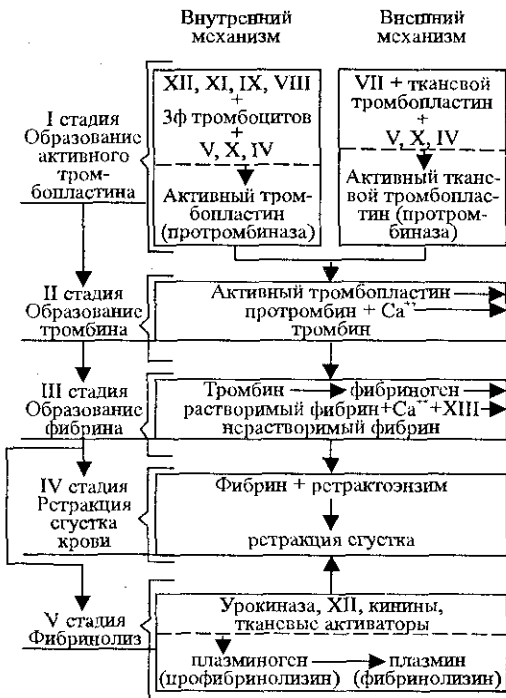


Рис. 10.3. Схема свертывания крови

Образование внутрисосудистого тромба, как правило, идет по внутреннему механизму. Повреждение стенки сосуда активирует XII, XI, IX и VIII плазменные факторы свертывания. Это способствует уже через 1—3 секунды агрегации форменных элементов и их лизису. За счет высвобождающегося серотонина происходит кратковременный спазм сосуда, который также усиливает агрегацию тромбоцитов. Агрегированные тромбоциты лизируются и освобождают большое количество веществ (серотонин, адреналин, тромбоксан  $A_2$ , тромбоцитарные факторы свертывания; в том числе тромбопластин), под влиянием которых еще больше усиливается агрегация, характер которой становится необратимым.

Образовавшийся тромбопластин активируется в присутствии V, X факторов и ионов кальция и обеспечивает превращение протромбина в тромбин. Последний, обладая протеолитическими свойствами, образует из фибриногена вначале растворимый фибрин, который в присутствии XIII плазменного фактора свертывания крови (фибринстабилизирующий фактор) становится нерастворимым.

Процесс образования сгустка плазмы осуществляется очень быстро — в течение долей секунды. На этой стадии тромбообразования тромб, обычно, состоит из фибрина, тромбоцитов, частично лейкоцитов и по цвету получил название белого тромба. Белые тромбы нередко отрываются и уносятся кровью, вызывая часто эмболию сосудов. В дальнейшем, по мере продолжения свертывания крови в тромбе оказывается большое количество эритроцитов, образуется так называемый красный тромб.

Образование сгустка крови может осуществляться в случае повреждения клеток и нарушения целостности сосудов. При этом из раздробленных клеток выходит большое количество тканевого тромбопластина, который в присутствии VII, V, X плазменных факторов и кальция активируется, превращает протромбин в тромбин, а под влиянием последнего из фибриногена образуется фибрин. Эта так называемый внешний механизм свертывания крови.

В зависимости от того, в каких сосудах образуется тромб, может наблюдаться венозная гиперемия или ишемия, и, как следствие, инфаркт.

**Исходы тромбоза.** При отрыве от стенки сосуда тромб превращается в эмбол и может привести к закупорке сосудов (тромбоэмболии), следствием чего является ишемия, инфаркт или даже гибель организма (например, при тромбоэмболии легких). Возможно пропитывание тромба солями кальция (кальцификация), развитие соединительной ткани (организация тромба), канализация тромба. Наконец, тромб может лизироваться за счет активации фибринолитической системы. Начало процесса свертывания крови, особенно образование тромбина, служит сигналом для активации противосвертывающей системы, которая представлена ингибиторами практически всех факторов свертывания, антитромбопластинами, антитромбинами и фибринолитической системой.

Антитромбиновым действием обладает фибриноген и гепарин, выделяющийся тучными клетками. По данным К.С Тернового с соавт.

они тормозят образование тромбобластина, превращение фибриногена в фибрин, разрушают X плазменный фактор и косвенно активируют фибринолиз. Однако, наиболее сильным тромборазрушающим эффектом обладает фибринолитическая система. Основу фибринолитической системы составляет плазминоген, который активируется плазменными и тканевыми активаторами, особенно XII плазменным фактором, урокиназой, стрептокиназой, трипсином и превращается в плазмин, обладающий выраженным протеолитическим эффектом.

В условиях патологии нередко можно наблюдать сочетание повышенного и пониженного свертывания крови с нарушением гемостаза. Это наиболее характерно для тромбогеморрагического синдрома или диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). (смотри раздел «Патология гемостаза»).

### Эмболия

**Эмболия** — закупорка кровеносного сосуда эмболом. Эмбол представляет циркулирующий в крови чужеродный субстрат в виде частицы тромба, жира, опухолевых клеток, пузырьков воздуха, газа, способный вызвать закупорку кровеносного сосуда.

Эмболия классифицируется по характеру эмбола, его локализации, способности к передвижению.

По характеру эмбола эмболии подразделяются на: тромбоемболии, воздушные, газовые, жировые, клеточные, бактериальные.

**Тромбоемболия** встречается наиболее часто при острых тромбозах нижних конечностей, эндокардитах, пороках и аневризмах сердца и аорты, атеросклерозе, диссеминированном внутрисосудистом свертывании, у онкологических больных.

Увеличение числа тромбоемболии, особенно легочной артерии, связывают с расширением объема хирургических вмешательств у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, изменениями гемостаза.

Если эмбол поступает в дефекты межжелудочковой перегородки или шунтирующим сосудам легких и закупоривает сосуды большого круга кровообращения, говорят о **парадоксальной эмболии**. Если эмбол в силу своей тяжести движется против тока крови и закрывает просвет сосуда, то такую эмболию называют ретроградной.

**Воздушная эмболия** наблюдается при повреждении крупных вен верхней части туловища и шеи, операциях на сердце. В этом случае присасывающее действие легких может вызвать поступление воздуха в кровеносное русло. Эффект воздушной эмболии наблюдается при взрывах, причем повреждение сосудов одновременно сочетается с нагнетанием в них взрывной волной воздуха. В медицинских учреждениях большую опасность представляет нарушение техники внутривенного введения лекарств. При этом пузырьки воздуха, попадая в кровеносное русло, становятся эмболами. Опасными для жизни человека являются дозы воздуха свыше 0,2 – 20 см<sup>3</sup> (Ф.Б. Дворцин с соавт.).

**Газовая эмболия** (преимущественно азотом) наблюдается при переходе человека от повышенного давления к нормальному (например, кессонная болезнь у водолазов) или от нормального к пониженному

(разгерметизация кабины самолета или космического корабля). При этом пузырьки, в основном азота, накапливаются в крови и могут вызвать эмболию сосудов различных органов.

**Жировая эмболия** представляет собой нахождение жира в крови (глобулемия) и закупорку сосудов жировыми каплями диаметром 6—8 м, а в легких от 20 до 40 м (Б.Г. Апанасенко с соавт.).

Основной причиной жировой эмболии является тяжелая, нередко множественная механическая травма трубчатых костей, особенно сопровождающаяся шоком. Возможно развитие жировой эмболии при случайном введении масляных растворов (например, камфорного масла) в кровеносный сосуд. Поэтому при внутримышечных или подкожных инъекциях обратным движением поршня шприца обязательно проверяют, не попала ли игла в сосуд.

М.Э. Лица произвел микроскопические исследования появления жировых капель в плазме крови больных и экспериментальных животных при травматических повреждениях различной интенсивности и установил, что после переломов или оперативных вмешательств на длинных трубчатых костях резко повышается количество жировых капель в плазме, особенно на 1-й и 3—6-й день после травмы. В норме величина жировых капель не превышает 3 мкм, а при травме достигает 15—20 мкм. В то же время при полостных операциях и травме черепа возрастание их в крови незначительно.

Патогенез жировой эмболии достаточно сложен. При тяжелых травмах и переломах костей повреждается структура жировых клеток с выходом из них свободного жира, который в силу повышенного наружного давления поступает в зияющие просветы вен, оттуда в легкие и через шунтирующие сосуды в большой круг кровообращения.

Важное значение принадлежит нарушению жирового обмена вследствие мобилизации его из жировых депо за счет избытка катехоламинов и глюкокортикоидов. В результате кровотока и плазмотери уменьшается количество белков и фосфолипидов, что ведет к снижению суспензионной стабильности крови и распаду белково-жировых комплексов. Все это ведет к дезэмульгированию жира, появлению жировых капель, способных закупорить микрососуды.

Усугубляет расстройства микроциркуляции повышение свертываемости крови. Многими авторами установлена прямая связь между жировой глобулиемией и состоянием гемокоагуляции, т.е. с увеличением жировых эмболов в крови повышается и ее свертываемость. Все это усугубляет нарушения реологии крови и микроциркуляцию.

Эмболия может быть вызвана также опухолевыми клетками у онкологических больных и микроорганизмами (например, при сепсисе и септическом эндокардите). Поэтому выделяют клеточную и бактериальную формы эмболии.

В зависимости от локализации выделяют: эмболию малого круга кровообращения (эмболы заносятся из вен большого круга и правого сердца); эмболию большого круга кровообращения (эмболы заносятся из легочных вен через дефекты межжелудочковой перегородки сердца, а также аорты и артерий большого круга кровообращения), эмболию воротной вены (эмболы поступают из ее разветвлений).

Проявления эмболии зависят от степени расстройств кровообращения и органа, в котором они происходят. В клинической практике наиболее часто встречаются с эмболией сосудов легких, мозга, нижних конечностей.

Исходом эмболии артериального сосуда может быть инфаркт с соответствующими симптомами в зависимости от поражаемого органа.

### **Профилактика эмболии**

Профилактика эмболии осуществляется на основании знания возможности ее развития, например, соблюдение медперсоналом техники введения лекарств, подъема водолаза или предупреждение разгерметизации кабины предупреждает воздушную и газовую эмболии. Своевременное лечение заболеваний сердца и сосудов (тромбофлебитов), а также соблюдение строгого режима может свести к минимуму возможность тромбоэмболии.

## **Глава 11. ГИПОКСИЯ**

В крови кислород растворен в плазме и входит в состав оксигемоглобина. Чем выше в крови напряжение свободного кислорода, тем больше химически связывается он с гемоглобином. Соединение кислорода с гемоглобином это своеобразный химический процесс, получивший название оксигенации. Он не является окислением, так как железо гема не меняет валентность.

При оптимальных условиях рН, температуры, электролитного баланса и др. 1 г гемоглобина связывает 1,34-1,36 мл  $O_2$ . Эта величина получила название константы Хюфнера. Количество миллилитров кислорода, способное связаться гемоглобином в 100 мл крови, называется кислородной емкостью крови. Таким образом, кислородная емкость крови определяется количеством в ней активного гемоглобина. Учитывая, что в среднем количество гемоглобина в артериальной крови равно 14-15 %, кислородная емкость ее составляет 19-21 об. %, т.е. гемоглобин 100 мл артериальной крови способен связать 19-21 мл  $O_2$ .

Учитывая, что в норме артериальная кровь насыщена  $O_2$  на 95-97 %, введено понятие насыщения крови кислородом, выражаемое в процентах.

$$\text{Насыщение крови кислородом} = \frac{\text{Связанный с гемоглобином } O_2}{\text{Кислородная емкость}} 100\%$$

Между парциальным давлением кислорода в плазме и процентом оксигемоглобина (%  $HbO_2$ ) существует определенная зависимость, которая Баркрофтом была представлена графически в виде кривой диссоциации оксигемоглобина (рис. 11.1).



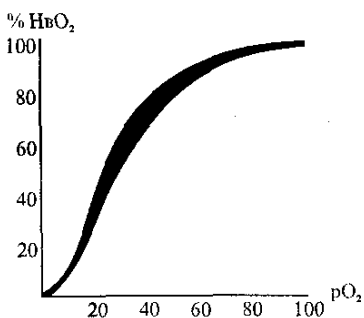


Рис. 11.1. Кривая диссоциации оксигемоглобина крови человека по вертикали — насыщение гемоглобина кислородом %; по горизонтали - давление кислорода, мм рт. ст. (В.И. Войткевич)

Изменение кривой в системе координат называется сдвигом кривой диссоциации, что наиболее наглядно выступает при различных видах гипоксии.

Сравнительно пологий ход кривой при снижении парциального давления кислорода до 50—60 мм рт. ст. свидетельствует о достаточно интенсивном образовании оксигемоглобина, даже при небольшом содержании кислорода в окружающем воздухе.

Наоборот, резкое снижение нижней части кривой диссоциации оксигемоглобина свидетельствует об интенсивной отдаче кислорода тканям, даже при небольшом содержании его в крови.

Степень насыщения зависит не только от парциального давления кислорода в окружающей среде и альвеолярном воздухе, но и от рН среды, температуры, электролитов,  $p\text{CO}_2$ , концентрации гемоглобина, содержания карбоангидразы, витамина С и патологических процессов в организме. Как показывают исследования, снижение рН и повышение температуры облегчают отдачу кислорода тканям. Особенно большое значение придается содержанию в эритроцитах органического фосфата - 2,3 дифосфоглицерата. Именно ацидоз и гипоксия повышают содержание 2,3 дифосфоглицерата, что способствует лучшей отдаче оксигемоглобином кислорода и в тканях. В условиях гипоксии наряду с облегчением отдачи кислорода в тканях способность его связываться с гемоглобином в легких снижается.

При понижении рН крови легких вследствие гипервентиляции оксигенация улучшается.

Поступление кислорода к тканям определяется диффузией, но ее эффективность зависит от величины градиента диффузии на разных участках транспорта кислорода. Отсюда, важно знать их нормальные величины. Они представлены на рисунке 11.2 как ступени-каскады (В.Б. Малкин, Е.Б. Гиппенрейтер).

Так, в окружающем воздухе на уровне моря парциальное давление кислорода ( $p\text{O}_2$ ) равно 150—160 мм рт. ст., в альвеолах — 113—115 мм рт. ст., в артериальной крови — 90-95, в капиллярах, - 85-90 мм рт. ст., в клетках - 80 мм рт. ст., в венозной крови - 50 мм рт. ст.

Жизнедеятельность клеток может осуществляться при снижении  $p\text{O}_2$  в окружающей их среде только до определенной величины, при которой еще сохраняется дыхание. Эта величина получила название критической концентрации кислорода или критического парциального давления кисло-

рода внутри клеток. Для артериальной крови критическая концентрация кислорода составляет 27-33 мм рт. ст., для венозной - 19 мм рт. ст.

Для клеток головного мозга критическая концентрация кислорода равна 2-6 мм рт. ст. (Е.А. Коваленко, Л.Н. Гринберг, В.Б. Малкин, Е.Б. Гиппенрейтер).

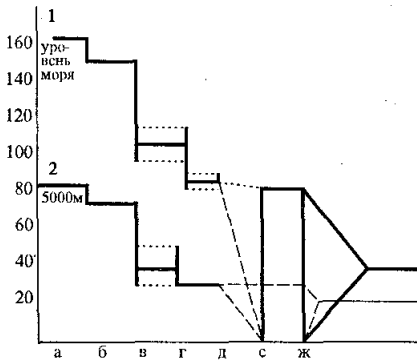


Рис. 11.2. Диффузные градиенты  $pO_2$ , на разных этапах транспорта  $O_2$ , в организме в норме (1) и на высоте 5000 м (2)

а - исходный уровень,  
 б- бронхи, в- артериальная кровь,  
 д- капилляры,  
 е- клетки,  
 ж- венозная кровь  
 Пунктиром обозначены границы колебаний  $pO_2$

Всякое усиление дыхания или, что то же самое, увеличение транспорта электронов в дыхательной цепи ферментов повышают критическую концентрацию кислорода в митохондриях клеток. Отсюда полагают, что клетки с повышенной резистентностью к кислородному голоданию должны иметь и меньшие величины критической концентрации кислорода и критическое парциальное давление его. Критическая концентрация кислорода не является величиной постоянной. Она меняется в соответствии с метаболической активностью клетки. Усиление, например дыхания, повышает и критическое парциальное давление кислорода, наоборот, по мнению Е.А. Коваленко и Л.Н. Гринберг, повышенные устойчивости к гипоксии во многом связано со снижением критической концентрации кислорода в клетках.

Основное назначение кислорода заключается в использовании его тканями в процессе тканевого дыхания. При недостатке его в тканях формируется типовой патологический процесс, получивший название гипоксии.

**Гипоксия** — типовой процесс, возникающий при недостаточном снабжении тканей кислородом или нарушении его утилизации в процессе биологического окисления.

В доставке кислорода тканям принимают участие легкие, кровь, сердечно-сосудистая система. Дефицит кислорода может возникнуть на различных этапах его поступления и использования, а также при уменьшении содержания в окружающем человека воздухе.

Учитывая это, И.Р. Петров предложил разделить гипоксии на две основные группы: гипоксию вследствие недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе, гипоксию при патологических процессах. Кроме того, тканевая гипоксия подразделяется как первичная и вторичная. При вторичной снижается  $pO_2$  в тканях ниже критического уровня. При первичной поражаются митохондрии, и они не способны утилизировать кислород.

Наконец, некоторые авторы выделяют так называемую субстратную гипоксию. Например, когда при дефиците глюкозы в мозге не усваивается кислород.

Целесообразно также выделять и физиологическую гипоксию. Кислородное голодание наблюдается у человека и животных вследствие многих физиологических процессов. Физиологическая гипоксия наблюдается после тяжелой физической работы, больших физических нагрузок у спортсменов, гипоксия матери и плода, а также по мере старения организма. При старении имеет место неадекватное кислородное снабжение и поэтому уровень тканевого кислорода снижается. Даже небольшая степень гипоксии в пожилом возрасте вызывает включение компенсаторных механизмов, но последние оказываются недостаточно эффективными для поддержания кислородного снабжения, что приводит к снижению парциального давления  $O_2$  в тканях ( $pO_2$ ).

Исследования показывают, что при дыхании газовой смесью, обедненной кислородом, парциальное давление его в ткани пожилых снижается более существенно (рис. 11.3).

Поэтому при работе даже небольшой интенсивности у пожилых людей величина кислородного долга втрое выше, чем у молодых людей.

Физиологическая гипоксия имеет адаптивное значение для организма, ибо является важной причиной ограничения интенсивности двигательной активности или полностью прекращает ее.

Считают, что искусственное подавление гипоксии, например, с помощью допинга у спортсменов, может привести к летальному исходу. Кроме того, физиологическая гипоксия повышает устойчивость организма, подготавливая последний к качественно новому этапу существования.

Гипоксия при понижении парциального давления кислорода в окружающей среде наблюдается в условиях высокогорья при декомпрессионной болезни у летчиков, космонавтов, а также при работах в шахтах, шахтных колодцах, неполадках системы кислородообеспечения. Это сопровождается снижением парциального давления кислорода в окружающей среде, альвеолах легких, ухудшением оксигенации крови, гипоксемией и, в конечном итоге, гипоксией.

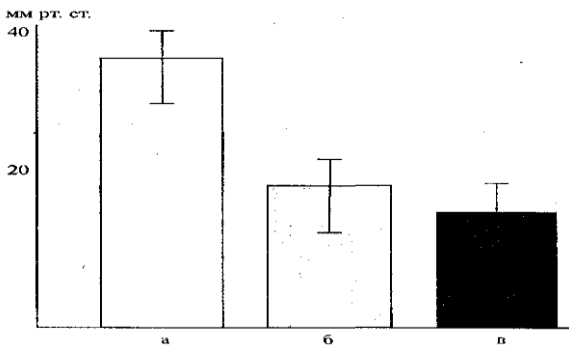


Рис. 11.3 Уровень  $pO_2$  в подкожной клетчатке у людей молодого (а), пожилого (б) и старческого (в) возраста при дыхании газовой смесью с 12,5 % кислорода (О.В. Коркушко, Л.А. Иванов)

**Гипоксия при патологических процессах подразделяется по этиологии и патогенезу на 5 основных форм:**

**1. Гипоксическая (дыхательная)** гипоксия возникает при затруднении проникновения кислорода в кровь через дыхательные пути и при расстройствах дыхания.

**2. Гемическая (кровеная)** гипоксия связана с количественными (анемии) и качественными (карбоксигемоглобин, метгемоглобин) изменениями гемоглобина.

**3. Циркуляторная** гипоксии обусловлена общими (сердечная и сосудистая недостаточность, цирроз печени) и местными (ишемия, венозная гиперемия) расстройствами кровообращения.

**4. Тканевая** (гистотоксическая) гипоксия наблюдается при неспособности клеток утилизировать кислород в результате поражения ферментов тканевого дыхания (отравление алкоголем, цианидами, авитаминозах и др.) или мембран клеток (гипероксическая гипоксия, в результате токсического действия кислорода при гипербарической оксигенации).

**5. Смешанная** гипоксия — в условиях патологии это наиболее распространенная форма гипоксии, представляющая собой сочетание двух и более типов гипоксии (например, при шоке, кровопотере, коме и др.). В клинических условиях гипоксия обычно носит смешанный характер.

Основу приведенной классификации составляет выделение ключевых этапов в переносе кислорода от атмосферы к тканям и его утилизации.

До продолжительности гипоксии классифицируются на острые (продолжительностью десятки минут), подострые (в течение часов и дней) и хронические (в течение месяцев и лет).

Рассмотрим наиболее важные формы гипоксии в условиях патологии.

### **Гипоксическая (дыхательная, легочная) гипоксия**

Она возникает в результате нарушения аппарата дыхания, что приводит к недостаточности оксигенации крови. Это наблюдается при нарушениях проходимости верхних дыхательных путей (опухоли, инородные тела, механическое сдавление и т.д.), поражении бронхов, легких, плевры (бронхоспазм, опухоли, пневмонии, плевриты, эмфизема), параличе дыхательных мышц (отравления ботулиническим токсином, столбнячным токсином, кураре), а также расстройствах центральной регуляции дыхания (кровоизлияния, опухоли продолговатого мозга) и др. При этом возможно нарушение процессов вентилиации, диффузии газов и перфузии, обеспечивающих газообмен в легких.

Анализ изменений кислорода в крови показывает (табл. 11.1), что кислородная емкость нормальная или даже повышена. Содержание кислорода, кислородное насыщение, напряжение кислорода в артериальной

крови снижены. Поэтому одним из характерных признаков гипоксической гипоксии является гипоксемия.

Насыщение кислородом венозной крови обычно снижено, но артериовенозная разница по кислороду остается нормальной или может быть сниженной.

Таблица 11.1

**Показатели кислородтранспортной функции крови при различных типах гипоксии (О.В. Коркошко, Л.А. Иванов)**

Показатель	Форма гипоксии			
	гипоксическая	гемическая	циркуляторная	тканевая
Кислородная емкость крови	нормальная или повышенная	снижена	нормальная или повышена	нормальная
Содержание кислорода в артериальной крови	снижено	снижено	нормальное или повышено	нормальное
Кислородное насыщение артериальной крови	снижено	нормальное	нормальное	нормальное
Содержание кислорода в венозной крови	снижено или нормальное	снижено	снижено	повышено
Кислородное насыщение венозной крови	снижено	нормальное	снижено	повышено
Артерио-венозная разница $pO_2$	снижена	повышена	повышена	снижена

**Гемическая (кровяная) гипоксия**

Гемическая гипоксия обусловлена количественными или качественными изменениями гемоглобина, вследствие чего нарушается кислородтранспортная функция крови.

Уменьшение гемоглобина наблюдается при анемиях (особенно при постгеморрагических, железодефицитных, гемолитических, гипо- и апластических).

Качественные изменения гемоглобина связаны с действием веществ, обладающих значительно большим сродством к гемоглобину, чем кислород или же в результате действия сильных окислителей. Угарный газ (СО), образующийся при неполном сгорании топлива, в 260—300 раз более активно соединяется с гемоглобином, образуя карбоксигемоглобин — вещество, практически плохо диссоциирующее. Поэтому, хотя содержание гемоглобина в крови нормально, способность связываться с кислородом резко снижается.

Качественные изменения гемоглобина возникают также при образовании в крови метгемоглобина в результате наследственно обусловленной недостаточности восстанавливающих ферментных систем эрит-

роцитов (метгемоглобинредуктаз), либо при действии токсических веществ, способных образовывать метгемоглобин (окислители, нитраты, анилин, амидо- и нитропроизводные бензола, фенацетин, противомаларийные средства, сульфаниламиды и др.).

Метгемоглобин неспособен обратимо связываться с кислородом, поэтому кислородная емкость крови снижается. Признаки гипоксии возникают при наличии в крови 20—50 % метгемоглобина.

Для гемической гипоксии характерно (см. табл. 11.1) снижение кислородной емкости крови (гипоксемия), снижение содержания кислорода в артериальной и венозной крови, напряжения кислорода в венозной крови. Артерио-венозная разница по кислороду обычно в пределах нормы или повышена.

Таким образом, при гемической форме гипоксии оксигенация крови в легких не нарушена, но в результате количественных и качественных изменений гемоглобина уменьшена кислородная емкость крови.

### **Циркуляторная (сердечно-сосудистая) гипоксия**

Она возникает вследствие несоответствия между потребностями тканей в кислороде и их обеспечением в результате неадекватного кровоснабжения. Основными причинами циркуляторной гипоксии являются расстройства кровообращения: общие (сердечная недостаточность, обезвоживание, шок, кровопотеря, тотальное поражение надпочечников) или местные (ишемия, венозная гиперемия).

Таким образом, циркуляторная гипоксия может носить как генерализованный, так и местный характер, захватывая участок ткани или органа.

Для циркуляторной гипоксии характерно замедление кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, поэтому кровь дольше контактирует с клетками и в большем количестве отдает кислород, но потребность окислительных процессов, происходящих с поглощением кислорода, не обеспечивается. Поэтому, вследствие несоответствия доставки кислорода в результате циркуляторных расстройств уровню тканевого обмена, содержание кислорода и его парциальное давление в венозной крови снижено.

Таким образом, при циркуляторной гипоксии снижено содержание кислорода в венозной крови, парциальное давление его, повышена артерио-венозная разница по содержанию и парциальному давлению кислорода (табл. 11.1).

### **Тканевая (гистотоксическая) гипоксия**

Она возникает вследствие снижения способности клеток утилизировать кислород в результате нарушения биологического окисления. Поэтому любое нарушение ферментов дыхательной цепи будет вести к тканевой гипоксии. Классическим примером являются отравления цианидами, которые, соединяясь с трехвалентным железом, блокируют цитохромоксидазную систему, обеспечивающую перенос электронов на кислород. Практически полностью блокируется тканевое дыхание,

окислительное фосфорилирование и энергообразование. Поражение цитохромоксидазы блокирует тканевое дыхание на 93 %. Флавиновые ферменты могут передавать электроны кислороду, но этот процесс очень медленный и неэффективный, обеспечивает утилизацию всего лишь около 7 % кислорода, необходимого для тканевого дыхания.

Тканевая гипоксия возникает также при передозировке барбитуратов, ацидозе, при дефиците витаминов — тиамина, рибофлавина, пантотеновой кислоты; при лучевой болезни, перегревании, уремии.

Тканевая гипоксия возникает при активации свободно-радикального окисления в присутствии тканевых катализаторов и молекулярного кислорода. Это наблюдается при токсическом действии повышенного давления кислорода, ионизирующих излучений, дефиците естественных антиоксидантов (витамин токоферол), а также, в конечном итоге, недостаточном снабжении клеток кислородом, т.е. при гипоксии любого происхождения (Н.И. Лосев с соавт.).

Считают, что токсическое действие гипербарического кислорода связано с повреждением определенных участков биологических мембран и нарушением их свойств в поддержании гомеостаза.

Особенно поражаются липидные компоненты мембран митохондрий, что приводит к изменению их проницаемости, разобщению дыхания и окислительного фосфорилирования, дефициту макроэргических соединений, расстройству обмена, характерным для тканевой гипоксии.

Свободно-радикальное окисление, таким образом, может выступать как первичный фактор тканевой гипоксии при отравлении кислородом, лучевых воздействиях или как следствие дефицита кислорода при других формах гипоксии из-за торможения системы защитных ферментов, инактивирующих перекисные соединения.

При тканевой гипоксии в результате снижения способности клеток утилизировать кислород повышается содержание кислорода, напряжение и насыщение гемоглобина кислородом венозной крови. Следствием этого является снижение артерио-венозной разницы и парциального давления кислорода.

### **Компенсаторные реакции при гипоксии**

При гипоксии у млекопитающих и человека на первый план выступает реакция организма как целого, осуществляющаяся под контролем нервной и эндокринной систем и проявляющаяся в мобилизации внешнего дыхания, кровообращения, резервов системы крови, тканевого дыхания, что способствует компенсаторной доставке и утилизации кислорода, глюкозы и другого энергетического материала к тканям.

Дефициту кислорода в организме предшествует ряд компенсаторных реакций, направленных на поддержание оптимальной концентрации кислорода. Гипоксия развивается только при несостоятельности адаптивных реакций.

Все компенсаторные реакции подразделяются на срочные и долговременные. Адаптивные реакции, особенно при генерализованной гипоксии возникают на клеточном тканевом, органном, системном и организменном уровне. Как правило, большинство из них реализуется с уча-

ствием нервной и эндокринной систем, ибо недостаток кислорода является сильнейшим стрессорным фактором и, как известно, его действие сопровождается активацией и расстройствами нейроэндокринной регуляции. Только в периоде новорожденности (1—2 дня) наблюдается рефрактерность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на действие гипоксии. И.И. Држевецкая, А.А. Серебрякова наблюдали у новорожденных крыс лишь тенденции к увеличению кортиколибериновой активности гипоталамуса, а концентрация кортикотропина гипофиза не изменялась. С конца новорожденности до полового созревания и у взрослых животных гипоксия резко активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

В адаптации принимают участие системы транспорта и утилизации кислорода: дыхание, кровообращение, метаболизм в тканях.

**Срочные компенсаторные реакции** возникают рефлекторно и со стороны дыхания проявляются учащением и углублением дыхания увеличением минутного объема дыхания, мобилизацией резервных альвеол, увеличением легочного кровообращения. Все эти реакции направлены на улучшение доставки кислорода в капилляры и оксигенацию гемоглобина в легких. Последнему во многом способствует (вследствие гипервентиляции) снижение  $\text{CO}_2$  (гипокапния), сдвиг рН в щелочную сторону, что повышает сродство гемоглобина к кислороду.

Компенсаторные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются тахикардией, увеличением минутного объема кровообращения, повышением системного артериального давления, увеличением линейной и объемной скорости кровотока, венозного возврата крови к сердцу, увеличением количества функционирующих капилляров, явлениями централизации кровообращения. По мнению С.А. Селезнева, поступление крови по артериоло-венулярным анастомозам, минуя капиллярное русло, позволяет поддерживать кровообращение, а, следовательно, и снабжение кислородом жизненно важных органов — мозга, сердца, печени. Учитывая, что мозг, миокард и печень функционируют только лишь в аэробных условиях, а также их способность осуществлять утилизацию молочной кислоты, поступающей из других органов, становится понятной роль централизации кровообращения как адаптивной реакции.

На уровне микроциркуляторного русла наблюдается вазодилатация за счет продуктов распада АТФ до АДФ, АМФ и неорганического фосфата, аденозина, а также в условиях ацидоза за счет снижения возбудимости  $\alpha$ -адренорецепторов к катехоламинам.

Важной адаптивной реакцией является увеличение массы циркулирующей крови за счет выброса ее из органов кровяных депо.

На уровне клеток, происходит резкая активация гликолитического пути образования макроэргов (практически единственного в условиях гипоксии). В крови увеличивается количество глюкозы, как основного энергетического субстрата. При гликолизе накапливается молочная и пировиноградная кислоты, развивается ацидоз, который способствует усилению диссоциации оксигемоглобина в капиллярах тканей.

В условиях гипоксии возможно нарушение мембран клеток и органелл, их проницаемости, однако за счет активации системы гипотала-



мус-гипофиз-кора надпочечников, выделяющей глюкокортикоиды, стабильность мембран (особенно лизосом) может сохраняться в определенных пределах.

Одним из механизмов адаптации на клеточном уровне является повышение устойчивости клеток за счет снижения уровня критической концентрации кислорода (А.Я. Чихов, А.В. Осипенко). Кроме того, установлена значительная активация НАДН-дегидрогеназы и усиление процессов дыхания и фосфорилирования (Н.А. Рубанова с соавт.).

**Долговременные компенсаторные реакции** возникают при хронической гипоксии, наблюдаемой при различных заболеваниях, при специальных тренировках к недостатку кислорода или жизни человека в высокогорных условиях. Они формируются на путях транспорта и утилизации кислорода. Со стороны дыхательного аппарата это проявляется в увеличении диффузионной поверхности легких. Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови — это компенсаторная гипертрофия сердца (Ф.З. Меерсон), увеличение количества эритроцитов и гемоглобина и, следовательно, объема циркулирующей крови, за счет активации эритропоэза в костном мозге.

На уровне тканей долговременная компенсация проявляется увеличением массы митохондрий на единицу массы клетки и, следовательно, улучшением утилизации кислорода (Н.И. Лосев с соавт.). По данным Е.А. Коваленко, Л.Н. Гринберг, например, у акклиматизированных к гипоксии крыс увеличивается средство дыхательной цепи ферментов митохондрий к кислороду, что рассматривается как главный механизм стойкой тканевой адаптации.

В целом, по данным С.А. Нейфах, поглощение кислорода в условиях гипоксии обусловлено увеличением числа митохондрий в клетках, активной поверхности каждой митохондрии, средства дыхательных ферментов митохондрий к кислороду, транспорта кислорода из крови в клетку.

### **Нарушения в организме при гипоксии**

Дефицит кислорода в тканях вызывает нарушения всех видов обмена, но особенно энергетического, что проявляется недостатком макроэргов и усилением распада АТФ и сопровождается увеличением потенциала фосфорилирования (ПФ), т.е. нарастает количество АДФ и неорганического фосфата и уменьшается АТФ.

$$\text{ПФ} = \frac{\text{АДФ} + \text{неограниченный фосфор}}{\text{АТФ}}$$

Эти процессы сопровождаются активацией гликолиза, с накоплением молочной, пировиноградной кислот. Кроме того, в крови нарастают и другие кислоты — аминокислоты,  $\beta$ -оксималяная, ацетоуксусная, как следствие нарушения белкового и жирового обмена. Развивается ацидоз. Повышается проницаемость биологических мембран, в результате чего страдает транспортная функция мембран по активному перемещению ионов и биоэнергетика клетки.

Резко снижается активность моноаминоксидазы (МАО). Чем более выражена гипоксия, тем ниже активность фермента. Поэтому Н.А. Рубанова с соавт. предлагает считать активность МАО индикатором степени выраженности гипоксии. Возможно нарушение лизосом клеток и их лизис.

Изменения энергетического, углеводного, белкового и электролитного обмена в клетках, возникающий при этом ацидоз, водноэлектrolитные расстройства, отек, токсические вещества являются важнейшими причинами нарушений функций отдельных тканей, органов и систем организма с развитием дистрофических и некротических процессов, например, в мозге, печени (цитолитический синдром), почках (некроз коркового вещества) и т.д.

Таким образом, в настоящее время считают, что метаболические изменения в тканях при гипоксии определяются снижением скорости тканевого дыхания, разобщением дыхания и окислительного фосфорилирования, активацией гликолиза с накоплением недоокисленных продуктов обмена. Эти изменения, а также дефицит макроэргов и нарушения биоэнергетики клеток и их транспортных систем и являются основными причинами необратимых изменений клеток.

### **Последствия гипоксии для организма**

Последствия гипоксии зависят от интенсивности, длительности гипоксии, органа, в котором развивается этот процесс, тренированности организма к гипоксии. Наиболее чувствительны кора головного мозга, сердце, почки, печень, нарушения в которых возникают уже на третьей минуте гипоксии и становятся необратимыми через 4—5 минут гипо- и аноксии. Надпочечники, поджелудочная железа сохраняют свои функции при гипоксии длительностью 15—20 минут. В то же время кости, хрящи, сухожилия сравнительно мало чувствительны к гипоксии.

### **Общие принципы лечения гипоксии**

Лечение гипоксии проводится с учетом основных патогенетических механизмов этого процесса и его тяжести. Важная роль в обосновании, классификации антигипоксантов принадлежит В.М. Виноградову, М.В. Кораблеву, П.И. Лукиенко, согласно которым выделяются следующие противогипоксические средства:

1. Улучшающие доставку кислорода к тканям и его утилизацию за счет стимуляции дыхания, кровообращения (аналептики, кардиотонические средства), повышения диссоциации оксигемоглобина (углекислота, молочная кислота), усиление эритропоэза.

Стимулирующие средства наиболее эффективны при не тяжелом кислородном голодании. При тяжелой гипоксии возбуждение дыхания и сердца увеличивают потребление ими кислорода и усугубляют кислородное голодание. Кроме того, при чрезмерном учащении дыхания развивается алкалоз, в условиях которого диссоциация оксигемоглобина уменьшается.

2. Вещества, повышающие устойчивость организма к гипоксии за счет снижения потребления кислорода (наркотические, снотворные, транквилизаторы, антиадренэргические средства).

Угнетение функции симпато-адреналовой системы введением резерпина уменьшает кислородный запрос тканей и резко повышает устойчивость организма к гипоксии.

Наркотики, снотворные, нейролептики, транквилизаторы, снижая функциональную активность нервной системы, в том числе и симпатического отдела, способствуют замедлению движения, секреции, обменных процессов и, таким образом, уменьшают потребление кислорода организмом.

3. Средства, способствующие сохранению или образованию макроэргов:

а) вещества с электронно-акцепторными или электронно-донаторными свойствами (цитохром С, НАД, НАДФ, аскорбиновая кислота, глутатион, цистеин, АТФ, АДФ, АМФ);

б) вещества, активирующие ферментные и коферментные системы (кокарбоксилаза, никотинамид, тиамин, аскорбиновая кислота, аминокислоты типа метионина, триптофана, цистеина), вещества, содержащие тиоловые группы (глутатион, унитиол), производные пиридина (пентоксил, метацил);

в) АТФ или фосфорилированные углеводы (глюкозо-1-фосфат, глюкозо-6-фосфат, фруктозо-1,6-фосфат) способствуют пополнению и сохранению АТФ, которая обычно используется для фосфорилирования глюкозы.

4. Средства, нормализующие мембраны клеток, рН, электролитный обмен. Учитывая, что при гипоксии развиваются метаболический ацидоз и внутриклеточные изменения калия, назначают ощелачивающие вещества и хлористый калий. Стабилизация мембран клеток достигается назначением глюкокортикоидов и хлористого магния.

В настоящее время важным фактором профилактики и лечения гипоксии является гипербарическая оксигенация.

## **ГЛАВА 12. ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ**

### **Нарушения энергетического обмена**

Пищевые вещества (белки, жиры, углеводы) содержат большое количество энергии, которая освобождается в процессе обмена веществ. Выделяют три основных последовательно совершающихся этапа обмена веществ: пищеварение и всасывание, межклеточный обмен, образование конечных продуктов обмена.

Расщепление белков, жиров и углеводов осуществляется специфическими гидролазами до аминокислот, глицерина и жирных кислот,

гексоз (глюкозы, фруктозы, галактозы). На этом этапе обмена пищевые вещества теряют свою видовую специфичность. В энергетическом отношении гидролиз пищевых веществ мало эффективен, ибо при распаде белков и углеводов выделяется 0,6 %, а при гидролизе жиров только лишь 1 % всей энергии, содержащейся в пищевых веществах.

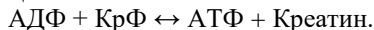
Межуточный обмен веществ включает биосинтез специфических для данного вида белков, липидов и углеводов, и превращения аминокислот, гексоз, пентоз, жирных кислот и глицерина в ряд общих продуктов, подвергающихся превращению в цикле трикарбоновых кислот. Так, аминокислоты превращаются в ацетил-КоА, *α*-кетоглутарат, оксалоацетат, сукцинил-КоА; углеводы в пировиноградную кислоту, а затем в ацетил-КоА; жирные кислоты также превращаются в ацетил-КоА. Глюкоза и свободные жирные кислоты являются основными источниками энергии для любой клетки.

Таким образом, в процессе межуточного обмена аминокислот, гексоз, глицерина и жирных кислот образуется ряд общих веществ, подвергающихся превращению в цикле трикарбоновых кислот до конечных продуктов —  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

При межуточном обмене энергия пищевых веществ выделяется и аккумулируется в макроэргах только в результате гликолиза. Так, при гликолитическом распаде глюкозы до пировиноградной и молочной кислот образуется 4 молекулы АТФ, но, так как в процессе гликолиза используются 2 молекулы АТФ, то, в целом, выход АТФ составляет всего лишь две молекулы.

Основная масса энергии освобождается в цикле трикарбоновых кислот. При этом 60—70 % энергии пищевых веществ аккумулируется в виде химических связей АТФ. Образование АТФ обусловлено сопряжением дыхания и окислительного фосфорилирования, в результате чего АТФ образуется путем присоединения к АДФ молекулы неорганического фосфора. Этот процесс связан с затратой энергии. Тем не менее, 30—40 % энергии пищевых веществ превращается в теплоту, которая используется для поддержания температурного гомеостаза, но безвозвратно теряется организмом. Она получила название первичной теплоты. В свою очередь, АТФ распадается на АДФ и неорганический фосфор с выделением 7,2 ккал тепла, получившего название вторичной теплоты. В конечном итоге вся энергия пищевых веществ переходит в теплоту, поэтому энергетический обмен можно определить с помощью изучения основного обмена методом прямой или непрямой калориметрии.

Таким образом, АТФ образуется в процессе гликолиза, сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования в цикле Кребса и при фосфокиназной реакции:



Последняя реакция резко активизируется, если возрастает потребность в АТФ, что наиболее характерно для мышечной и нервной систем. АТФ используется для синтеза веществ, их утилизации, мышечной деятельности, процессов электрогенеза и осмотической работы. Между первичной теплотой и аккумуляцией энергии в макроэргах существует подвижное равновесие, которое может смещаться в сторону увеличения количества первичной теплоты.

Нарушения энергетического обмена имеют место при инфекционных процессах, обусловленных действием столбнячного, дифтерийного, стафилококкового токсинов в условиях избыточной продукции тироксина, адреналина, прогестерона, а также в эксперименте при введении в организм 2,4-динитрофенола, антимицина, амитала и других веществ. Все вышеназванные воздействия вызывают набухание митохондрий, разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования. Количество энергии, заключаемой в АТФ, уменьшается, а доля первичной теплоты резко возрастает. Так, например, при введении 2,4-динитрофенола или антимицина объем первичной теплоты возрастает на 40—90 %. В этих условиях механизмы физиологической терморегуляции могут быть недостаточными, следствием чего возможно развитие эндогенного перегревания.

Изменение энергетического обмена может происходить в результате увеличения окислительно-восстановительных процессов при лихорадке, гипотермии и перегревании или же снижения их при кастрации, гипоксии, отравлении цианидами.

Расстройства энергетического обмена имеют серьезные последствия для организма из-за дефицита макроэргов, нарушений вследствие этого синтеза веществ и возникновения дистрофических процессов.

Важным источником получения энергетического материала является гликогенолиз, липолиз и глюконеогенез. Эти процессы в условиях нарушения энергетического обмена резко активируются, за счет усиления образования контринсулярных гормонов (катехоламинов, глюкокортикоидов, тироксина, соматотропина, глюкагона). Углеводных запасов человека весом 70 кг, составляющих 800 ккал, хватает для обеспечения энергией на 24 часа. Энергетические ресурсы триглицеридов жировой ткани составляют 141000 ккал (Allisson). Как уже говорилось, одним из основных методов оценки энергетического обмена является изучение основного обмена с помощью методов прямой и непрямой калориметрии. При разобщении дыхания и окислительного фосфорилирования изменения газообмена менее выражены, чем нарушения теплообразования, и поэтому метод прямой калориметрии позволяет получить более высокие значения основного обмена, чем при непрямой калориметрии. Нарушения энергетического обмена представлены в таблице 12.1.

**Нарушения энергетического обмена**

П Р И Ч И Н Ы	Действие дифтерийного, столбнячного, стафилококкового токсинов; увеличение образования прогестерона, тироксина, адреналина, введение в эксперименте 2,4-динитрофенола, амитала, антимицина	Лихорадка, начальные этапы перегревания, гипотермии	Гипоксия, отравление цианидами; дефицит тироксина, половых гормонов (гипотиреоз, кастрация)
М Е Х А Н И З М Ы	Активация гликогенолиза, липолиза, глюконеогенеза и, как результат, увеличение глюкозы и жирных кислот — основных энергетических субстратов  Набухание митохондрий, разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования, увеличение первичной теплоты и снижение образования макроэргов	Увеличение окислительно-восстановительных процессов и теплообразования	Снижение окислительно-восстановительных процессов и теплообразования
<i>Основные последствия для организма</i>	Дефицит макроэргов, изменения основного обмена, снижение синтеза веществ, дистрофия		

**Нарушения углеводного обмена***Нарушения гидролиза и всасывания углеводов*

Углеводы, поступающие с пищей в виде полисахаридов, подвергаются гидролизу в желудочно-кишечном тракте под влиянием ферментов (амилаза, мальтаза и лактаза) до гексоз (глюкоза, фруктоза, галактоза) и пентоз. Последние, подвергаясь фосфорилированию в присутствии фермента гексокиназы и АТФ, поступают в кишечный эпителий, где под влиянием фермента глюкозо-6-фосфатазы снова превращаются в моносахара и поступают в портальную систему. Основная масса углеводов всасывается путем предварительного фосфорилирования. Такой механизм обеспечивает наиболее быстрое всасывание углеводов. Небольшая часть моносахаридов всасывается по принципу диффузии, не подвергаясь фосфорилированию.

Нарушение расщепления углеводов имеет место при развитии воспаления, опухоли слизистой рта и желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы; при общих процессах типа перегревания, лихорадки, обезвоживания, шока, после резекции кишечника, а также наследственных энзимопатиях.

Нарушение всасывания может происходить как вследствие расстройств расщепления полисахаридов, так и в результате нарушения фосфорилирования углеводов. Последнее наблюдается при дефиците

инсулина, глюкокортикоидов, отравлениях фторидзином, моноиодацетатом.

При нарушении расщепления и всасывания углеводов возникает углеводное голодание, следствием чего может явиться активация компенсаторных реакций в виде гликогенолиза и липолиза как результат усиления эффектов контринсулярных гормонов. Поступление нерасщепленных углеводов в толстый кишечник может приводить к усилению брожения. Нарушения расщепления и всасывания углеводов представлены в таблице 12.2.

Таблица 12.2

***Нарушения расщепления и всасывания углеводов***

	<b>Гидролиз</b>	<b>Всасывание</b>
<b>ПРИЧИНЫ</b>	Воспаление, опухоли слизистой рта, поджелудочной железы, кишечника; лихорадка, перегревание, обезвоживание, резекция кишечника; наследственные энзимопатии; усиление перистальтики кишечника.	Нарушения нервной и гуморальной регуляции желудочно-кишечного тракта (усиление перистальтики, стресс, дефицит инсулина, глюкокортикоидов, тироксина); отравления фторидзином, моноиодацетатом
<b>МЕХАНИЗМЫ</b>	Дефицит гидролитических ферментов (амилазы, мальтазы, лактазы)	Нарушения расщепления и фосфорилирования углеводов
<b>ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ</b>	<p><b>Последствия</b> — углеводное голодание гипогликемия, снижение синтеза гликогена в печени и мышцах, исхудание вследствие мобилизации жира из жировых депо. При нарушении расщепления усиление брожения в толстом кишечнике</p> <p><b>Компенсация</b> — активация гликогенолиза, липолиза и глюконеогенеза</p>	

***Нарушение содержания углеводов в крови***

Содержание углеводов в portalной системе подвержено значительным колебаниям и во многом обусловлено приемом пищи. В крови углеводы представлены преимущественно глюкозой (3,33—5,55 ммоль/л), фруктозой и галактозой. В целом, в крови взрослого человека содержится (4,44—6,66 ммоль/л) углеводов, у новорожденных детей — 30—50 мг % (1,66—2,77 ммоль/л), грудных — 70—90 мг % (3,88—4,99 ммоль/л).

Уровень сахара в крови регулируется инсулином и контринсулярными гормонами. Ниже представлены основные биологические эффекты инсулина и контринсулярных гормонов.

**Инсулин** — повышает проницаемость мембран клеток, активирует гексокиназу и тормозит глюкозо-6-фосфатазу. Активирует гликогенез в печени и мышцах, липогенез. Тормозит глюконеогенез в печени. Благодаря указанным эффектам уровень глюкозы в крови снижается.

*Глюкагон* — активирует фосфорилазу печени и распад гликогена до свободной глюкозы.

*Адреналин* — действует аналогично глюкагону и вызывает гликогенолиз в мышцах, где из-за отсутствия глюкозо-6-фосфатазы глюкозо-6-фосфат превращается в пировиноградную и молочную кислоты.

*Соматотропин* — активирует инсулиназу печени.

*Глюкокортикоиды* — активируют глюкозо-6-фосфатазу и тормозят эффекты гексокиназы. Активируют в печени глюконеогенез из аминокислот и лактата. Обладают пермиссивным эффектом для катехоламинов, которые вызывают гликогенолиз в печени и мышцах. Стимулируют тканевые катепсины и распад белка в мышцах, лимфоидных узлах и т.д.

*Тироксин* — активирует фосфорилазу и инсулиназу печени. Стимулирует тканевые катепсины и распад белка.

Изменения уровня углеводов в крови проявляются в виде гипер- и гипогликемии.

Увеличение уровня сахара в крови свыше 120 мг % (6,66 ммоль/л) или глюкозы свыше 100 мг % (5,55 ммоль/л) называется гипергликемией. В условиях патологии она развивается при сахарном диабете, когда нарушается образование инсулина или чувствительность клеток к нему (инсулинрезистентные формы диабета), что одновременно сочетается с активацией эффектов контринсулярных гормонов. Возможно развитие гипергликемии при изолированном увеличении одного или нескольких контринсулярных гормонов (стресс, опухоли  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы, эозинофильных клеток гипофиза, образующих соматотропин, синдроме и болезни Иценко-Кушинга, гипертиреозе). Но и в этом случае реализация гипергликемии идет по пути напряжения, перенапряжения и истощения инсулярного аппарата поджелудочной железы. В основе механизма формирования гипергликемии лежит нарушение гормональной регуляции уровня углеводов в крови с преобладанием эффектов контринсулярных гормонов.

Причины, механизмы и последствия гипергликемии представлены в таблице 12.3.

Углеводы крови являются пороговыми веществами, т.е. при увеличении их в крови свыше 9,435—9,99 ммоль/л (170—180 мг %) реабсорбция в почках происходит не полностью, и глюкоза появляется в окончательной моче. Это явление получило название глюкозурии. Выделение глюкозы с мочой наблюдается и при почечном диабете, при котором активность гексокиназы в почках снижена. Фосфорилирование глюкозы нарушено, и поэтому глюкоза полностью не реабсорбируется. Поэтому при почечном диабете уровень сахара в крови может оставаться нормальным или сниженным, но в результате нарушения реабсорбции глюкоза выделяется с мочой.



*Гипергликемия*

ПРИЧИНЫ	Дефицит инсулина и повышение образования контринсулярных гормонов, гиперпродукция отдельных контринсулярных гормонов (гипертиреоз, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, стресс, акромегалия и гигантизм), прием избыточного количества пищи
МЕХАНИЗМЫ	Снижение проницаемости клеточных мембран для глюкозы, активация глюкозо-6-фосфатазы, торможение гексокиназы, гликогенолиз, глюконеогенез
ПОСЛЕДСТВИЯ	При гипергликемии свыше (9,44—9,99 ммоль/л) (170—180 мг %) глюкозурия. Гипергликемия при сахарном диабете сочетается с расстройствами других видов обмена (белкового, липидного, минерального)

**Гипогликемия** характеризуется уменьшением уровня сахара в крови ниже (3,885 ммоль/л) 70 мг %. Это обусловлено превалированием эффектов инсулина и чаще всего увеличением утилизации глюкозы (опухоль поджелудочной железы, передозировка инсулина, тяжелая мышечная работа), углеводным голоданием, дефицитом контринсулярных гормонов (гипотиреоз, бронзовая болезнь), увеличением выделения глюкозы с мочой, например, при почечном диабете, наследственной энзимопатией, когда в результате дефицита глюкозо-6-фосфатазы мобилизация гликогена из печени не происходит.

Важным механизмом развития гипогликемии является недостаточность эффектов контринсулярных гормонов. Пока процессы гликогенолиза, глюконеогенеза, инактивации инсулиназы печени достаточны, гипогликемия не развивается.

Снижение уровня глюкозы, являющейся важнейшим энергетическим субстратом, ведет к нарушению образования макроэргов. Это проявляется нарушением функций многих органов, но особенно нервной, мышечной и сердечно-сосудистой систем. Вот почему при снижении углеводов в крови ниже (3,885 ммоль/л) 70 мг % наблюдается повышенная возбудимость, слабость, тахикардия, а позже и брадикардия. При снижении углеводов до 50—55 мг % (2,775—3,05 ммоль/л) появляются судороги, развивается гипогликемическая кома. Полное превращение поступления глюкозы в мозг в течение 5—7 минут ведет к гибели нервных клеток. Причины, механизмы и последствия гипогликемии представлены в таблице 12.4.

*Гипогликемия*

ПРИЧИНЫ	Углеводное голодание, увеличение количества инсулина, выделение глюкозы с мочой при почечном диабете, дефицит контринсулярных гормонов (гипотиреоз, бронзовая болезнь), гликогенозы, тяжелая мышечная работа
МЕХАНИЗМЫ	Недостаточное поступление в кровь глюкозы, недостаточность эффектов контринсулярных гормонов
ПОСЛЕСТВИЯ	Нарушение функций органов и систем организма, особенно нервной, мышечной и сердечно-сосудистой систем, что проявляется тахикардией, мышечной слабостью, повышенной возбудимостью. При снижении углеводов до 50—55 мг % (2,78—3,05 ммоль/л) наблюдаются судороги и развитие гипогликемической комы

**Нарушения межуточного обмена углеводов**

Нарушения межуточного обмена углеводов проявляются в виде изменений гликогенеза, гликолиза, гликогенолиза, глюконеогенеза. Известно, что углеводы являются важнейшим энергетическим субстратом и служат источником энергии практически во всех клеточных элементах. Однако, наиболее интенсивно межуточный обмен углеводов происходит в печени, поперечно-полосатой мускулатуре и мозге. Очень важное значение в регуляции межуточного обмена принадлежит нейроэндокринным влияниям, особенно эффектам инсулина и контринсулярных гормонов. Так, в головном мозге глюкоза преимущественно окисляется и только в небольшом количестве превращается в молочную кислоту. Глюкоза является единственным источником энергии для нервной ткани, и поэтому недостаточное поступление или нарушение окисления ее вследствие гипоксии ведут к дефициту АТФ и расстройствам функции нервной системы.

В поперечно-полосатой мускулатуре расстройства межуточного обмена могут быть обусловлены гипоксией, гипогликемией, дефицитом инсулина. Эти воздействия сопровождаются угнетением синтеза гликогена в мышцах. При гипоксии, а также при избыточной продукции глюкагона, глюкокортикоидов, катехоламинов, при тяжелой мышечной работе усиливается распад гликогена (гликогенолиз) в мышцах, но из-за отсутствия в них глюкозо-6-фосфатазы превращение гликогена и поступающей в мышцы глюкозы осуществляется по пути усиления гликолиза с образованием пировиноградной и молочной кислот. Последняя в самой мышце частично ресинтезируется в глюкозу и гликоген и, кроме того, поступая в печень, также используется для образования глюкозы. Поэтому в условиях поражения печени и при усилении гликолиза в мышцах процесс ресинтеза глюкозы из молочной кислоты нарушается, что способствует формированию метаболического ацидоза.

Наиболее важное значение в межуточном обмене углеводов принадлежит печени. Именно в этом органе интенсивно осуществляются гликогенез, гликогенолиз, глюконеогенез, образование продуктов, при-

нимающих участие в обезвреживании токсических веществ (например, глюконовой кислоты). Поэтому расстройства кровообращения и гипоксия, токсико-инфекционные процессы в печени, цирроз нарушают образование гликогена и глюконовой кислоты, усиливают превращение глюкозы по гликолитическому пути с увеличением образования пировиноградной и молочной кислот. Тормозится ресинтез глюкозы из молочной кислоты в цикле Кори. Нарушается использование глюкозы в пентозофосфатном цикле и, следовательно, образование нуклеиновых кислот.

При недостаточности щитовидной железы, надпочечников, истощении симпат-адреналовой системы нарушается как образование, так и, особенно, мобилизация глюкозы из гликогена печени. Торможение мобилизации гликогена в печени наблюдается также при наследственной энзимопатии, вызванной генетическим нарушением образования фермента глюкозо-6-фосфатазы. В этом случае образование гликогена не нарушено, но в результате блокады гликогенолиза, гликоген накапливается в печени, обуславливая формирование наследственного гликогеноза.

При избыточном образовании глюкагона, катехоламинов, тироксина усиливается гликогенолиз в печени. В результате этого содержание гликогена в печени уменьшается и одновременно увеличивается количество глюкозы в крови.

Увеличение образования глюкокортикоидов (синдром и болезнь Иценко-Кушинга) или длительное введение их по жизненным показаниям больному активирует глюконеогенез в печени из аминокислот и жирных кислот. Ибо глюкокортикоиды стимулируют катаболизм белка в тканях и, как и другие контринсулярные гормоны, липолиз в жировых депо, что способствует избыточному поступлению субстратов глюконеогенеза (аминокислот и жирных кислот) в печень.

Витамин В<sub>1</sub> является кофактором ферментов, участвующих в превращении пировиноградной кислоты в ацетилКоА и ацетилхолин. Поэтому при дефиците этого витамина нарушается синаптическая передача, что ведет к развитию парезов и параличей.

Таким образом, последствия расстройств межучточного обмена углеводов достаточно серьезны. Так, при гипоксии, токсико-инфекционных поражениях печени может изменяться кислотно-щелочное равновесие в сторону метаболического ацидоза. Преобладание гликолитического превращения глюкозы ведет к дефициту АТФ и нарушению синтетических процессов в организме, в том числе, нарушению синтеза нуклеиновых кислот. При дефиците витамина В<sub>1</sub> нарушается превращение пировиноградной кислоты в ацетилхолин и развитие парезов и параличей.

Избыточное образование контринсулярных гормонов обеспечивает торможение глюконеогенеза, активацию гликогенолиза, липолиза в жировых депо, а увеличение таких контринсулярных гормонов, как глюкокортикоиды и тироксин, кроме того, вызывает активацию протеолиза в тканях и глюконеогенеза в печени. В таблице 12.5 представлены

основные причины, механизмы и последствия нарушений межуточного обмена углеводов.

Таблица 12.5

***Нарушения межуточного обмена углеводов***

ПРИЧИНЫ	Расстройства кровообращения, гипоксия, токсикоинфекционные поражения печени, изменения уровня гормонов (инсулина, глюкагона, катехоламинов, соматотропина, глюкокортикоидов, тироксина), дефицит витамина В <sub>1</sub> , наследственные энзимопатии, тяжелая мышечная работа
МЕХАНИЗМЫ	Активация гликолиза, нарушения гликогенеза, гликогенолиза, глюконеогенеза. Торможение окисления в печени и других органах, дефицит ферментов углеводного обмена
ПОСЛЕДСТВИЯ	Ацидоз, дефицит АТФ, нарушение синтеза, рибоз. Возможны парезы, параличи. Нарушения функций органов и систем организма

**Нарушения белкового обмена**

***Нарушения расщепления и всасывания белков***

Известно, что белки подвергаются гидролизу под влиянием эндо- и экзопептидаз, образующихся в желудке, поджелудочной железе и кишечнике. Эндопептидазы (пепсин, трипсин и химотрипсин) вызывают расщепление белка в средней его части до образования альбумоз и пептонов. Экзопептидазы (карбопептидаза, аминопептидаза и дипептидаза), образующиеся в поджелудочной железе и тонком кишечнике, обеспечивают отщепление концевых участков белковых молекул и продуктов их распада до образования аминокислот, всасывание которых происходит в тонком кишечнике с участием АТФ.

Нарушения гидролиза белков могут быть вызваны многими причинами: воспалением, опухолью желудка, кишечника, поджелудочной железы; резекции желудка и кишечника; общими процессами типа лихорадки, перегревания, гипотермии; при усилении перистальтики вследствие расстройств нейроэндокринной регуляции. Все вышеназванные причины ведут к дефициту гидролитических ферментов или ускорению перистальтики, когда пептидазы не успевают обеспечить расщепление белков.

Нерасщепленные белки поступают в толстый кишечник, где под влиянием микрофлоры начинаются процессы гниения, приводящие к образованию активных аминов (кадаверин, тирамин, путресцин, гистамин) и ароматических соединений типа индола, скатола, фенола, крезола. Эти токсические вещества обезвреживаются в печени путем образования соединения с серной кислотой. В условиях резкого усиления процессов гниения возможна интоксикация организма.

Нарушения всасывания обусловлены не только расстройствами расщепления, но и дефицитом АТФ, связанным с торможением процесса сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования и блокадой данного процесса в стенке тонкого кишечника при гипоксии, отравлениях флоридином, моноиодацетатом.

Нарушения расщепления и всасывания белков, также как и недостаточное поступление белков в организм, ведут к белковому голоданию, нарушению синтеза белка, анемии, гипопротеинемии, склонности к отекам, недостаточности иммунитета. В результате активации системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы увеличивается образование глюкокортикоидов и тироксина, которые стимулируют тканевые протеазы и распад белка в мышцах, желудочно-кишечном тракте, лимфоидной системе. Аминокислоты при этом могут служить энергетическим субстратом и, кроме того, усиленно выводятся из организма, обеспечивая формирование отрицательного азотистого баланса. Мобилизация белка является одной из причин дистрофии, в том числе в мышцах, лимфоидных узлах, желудочно-кишечном тракте, что усугубляет нарушение расщепления и всасывания белков.

При всасывании нерасщепленного белка возможна аллергизация организма. Так, искусственное вскармливание детей нередко ведет к аллергизации организма по отношению к белку коровьего молока и другим белковым продуктам. Причины, механизмы и последствия нарушений расщепления и всасывания белков представлены в таблице 12.6.

Таблица 12.6

***Нарушения гидролиза и всасывания белков***

	Нарушения гидролиза	Нарушения всасывания
ПРИЧИНЫ	Воспаление, опухоли, резекции желудка и кишечника, усиление перистальтики (нервные влияния), снижение кислотности желудка, прием недоброкачественной пищи)	
МЕХАНИЗМЫ	Дефицит эндопептидаз (пепсин, трипсин, химотрипсин) и экзопептидаз (карбо-, amino- и дипептидазы)	Дефицит АТФ (всасывание аминокислот - активный процесс и происходит с участием АТФ)
ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ОРГАНИЗМА	<p>Белковое голодание → гипопротеинемия → отеки, анемия, нарушения иммунитета → склонность к инфекционным процессам; диарея, нарушение транспорта гормонов</p> <p>Активация катаболизма белков → атрофия мышц, лимфоидных узлов, ж-к тракта с последующим усугублением нарушений процессов гидролиза и всасывания не только белков, витаминов, но и других веществ; отрицательный азотистый баланс</p> <p>Всасывание нерасщепленного белка → аллергизация организма</p> <p>При поступлении нерасщепленных белков в толстый кишечник усиливаются процессы бактериального расщепления (гниения) с образованием аминов (гистамин, тирамин, кадаверин, путресцин) и ароматических токсических соединений (индол, фенол, крезол, скатол).</p>	

## **Нарушения межклеточного обмена белков**

Нарушения межклеточного обмена белков включают недостаточность синтеза, усиление синтеза и распада белков, нарушения превращения аминокислот в организме.

**Нарушение синтеза белка.** Биосинтез белков происходит на рибосомах. С участием транспортной РНК и АТФ на рибосомах образуется первичный полипептид, в котором последовательность включения аминокислот определяется ДНК. Синтез альбуминов, фибриногена, протромбина, и  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов происходит в печени;  $\gamma$ -глобулины образуются в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Нарушения синтеза белка имеют место при белковом голодании (в результате голодания или нарушения расщепления и всасывания), при поражении печени (расстройства кровообращения, гипоксия, цирроз, токсико-инфекционные поражения, дефиците анаболических гормонов). Важное значение принадлежит наследственно обусловленному поражению В-системы иммунитета, при котором блокировано образование  $\gamma$ -глобулинов у мальчиков (наследственные агаммаглобулинемии).

Недостаточность синтеза белка приводит к гипопроотеинемии, нарушению иммунитета, дистрофическим процессам в клетках, возможно замедление свертываемости крови из-за уменьшения фибриногена и протромбина.

Увеличение синтеза белка обусловлено избыточной продукцией инсулина, андрогенов, соматотропина. Так, при опухоли гипофиза с вовлечением эозинофильных клеток образуется избыток соматотропина, что приводит к активации синтеза белка и усилению процессов роста. Если избыточное образование соматотропина происходит в организме с незавершенным ростом, то усиливается рост тела и органов, проявляющийся в виде гигантизма и макросомии. Если усиление секреции соматотропина происходит у взрослых, то увеличение синтеза белка приводит к росту выступающих частей тела (кистей, стоп, носа, ушей, надбровных дуг, нижней челюсти и т.д.). Это явление получило название акромегалии (от греч. «*акрос*» — *кончик*, «*мегаλος*» — *большой*). При опухоли сетчатой зоны коры надпочечников, врожденном дефекте образования гидрокортизона, а также опухоли семенников усиливается образование андрогенов и активизируется синтез белка, что проявляется увеличением объема мускулатуры и ранним формированием вторичных половых признаков. Увеличение синтеза белка является причиной формирования положительного азотистого баланса.

Увеличение синтеза иммуноглобулинов происходит при аллергических и аутоаллергических процессах.

В ряде случаев возможно извращение синтеза белка и образование белков, которые в норме не обнаруживаются в крови. Это явление получило название парапротеинемии. Парапротеинемия наблюдается при миеломной болезни, болезни Вальденстрема, некоторых гаммапатиях.

При ревматизме, тяжелых воспалительных процессах, инфаркте миокарда, гепатите синтезируется новый, т.н. С-реактивный белок. Он не является иммуноглобулином, хотя его появление обусловлено реакцией организма на продукты повреждения клеток.

**Усиление распада белков.** При белковом голодании, изолированном увеличении образования тироксина и глюкокортикоидов (гипертиреоз, синдром и болезнь Иценко-Кушинга) активируются тканевые катепсины и распад белка, прежде всего в клетках поперечно-полосатой мускулатуры, лимфоидных узлов, желудочно-кишечного тракта. Образующиеся аминокислоты выделяются в избытке с мочой, что способствует формированию отрицательного азотистого баланса. Избыточная продукция тироксина и глюкокортикоидов проявляется также в нарушении иммунитета и повышенной склонности к инфекционным процессам, дистрофии различных органов (поперечно-полосатой мускулатуры, сердца, лимфоидных узлов, желудочно-кишечного тракта). Синтез и распад белков требует большого количества энергии. Увеличению поступления субстратов окисления способствуют тироксин, глюкокортикоиды, а также другие контринсулярные гормоны, под влиянием которых происходит усиление липолиза в жировых депо, мобилизация глюкозы из гликогена в печени. Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют глюконеогенез в печени.

Наблюдения показывают, что за три недели в организме взрослого человека белки обновляются наполовину путем использования аминокислот, поступивших с пищей, и за счет распада и ресинтеза. По данным Мак-Мюррей, при азотистом равновесии ежедневно синтезируется 500 г белков, т.е. в 5 раз больше, чем поступает с пищей. Это может быть достигнуто за счет повторного использования аминокислот, в том числе, и образующихся при распаде белков в организме.

Снижение синтеза, усиление синтеза и распада белков и их последствия, положительный и отрицательный баланс в организме представлены в таблицах 12.7 и 12.8.

**Снижение синтеза белка**

ПРИЧИНЫ	Белковое голодание, поражения печени (гепатит, цирроз, токсико-инфекционные поражения, дефицит витамина К), наследственные нарушения В-системы . иммунитета, дефицит анаболических гормонов (СТГ, инсулин, андрогены)
МЕХАНИЗМЫ	Дефицит и снижение активности ферментов анаболизма белка; уменьшение количества аминокислот
ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ	Гипопротеинемия, отеки, дистрофические процессы в клетках, нарушения иммунитета. Нарушения транспорта гормонов, нарушения гемостаза

Таблица 12.8

**Нарушения азотистого равновесия**

	Азотистый баланс (азотистое равновесие)	
	Положительный азотистый баланс	Отрицательный азотистый баланс
ПРИЧИНЫ	Увеличение синтеза и, как следствие, уменьшение выведения азота из организма (опухоль гипофиза, сетчатой зоны коры надпочечников)	Преобладание распада белка в организме и, как следствие, выделение азота в большем количестве по сравнению с поступлением
МЕХАНИЗМЫ	Усиление синтеза и секреции гормонов, обеспечивающих синтез белка (инсулин, соматотропин, гормоны андрогенного действия)	Увеличение продукции гормонов, стимулирующих катаболизм белка путем активации тканевых катепсинов (тироксин, глюкокортикоиды)
ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ОРГАНИЗМА	Ускорение роста	Дистрофия, в том числе, и желудочно-кишечного тракта, нарушения иммунитета

Нарушения превращения аминокислот. В процессе межклеточного обмена аминокислоты подвергаются трансаминированию, дезаминированию, декарбоксилированию. Процесс трансаминирования направлен на образование новых аминокислот путем переноса аминокислотной группы на кетокислоту. Акцептором аминокислотной группы большинства аминокислот является  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота, которая превращается в глутаминовую. Последняя снова может отдавать аминокислотную группу. Этот процесс контролируется трансминазами, коферментом которых является пиридоксальфосфат, производное витамина В<sub>6</sub> (пиридоксин). Трансминазы содержатся в цитоплазме и митохондриях. Донатором аминокислотной группы является глутаминовая кислота, находящаяся в цитоплазме. Из цитоплазмы глутаминовая кислота поступает в митохондрии.



Торможение реакций трансаминирования возникает при гипоксии, дефиците витамина В<sub>6</sub>, в том числе, при подавлении сульфаниламидами, фтывазидом кишечной микрофлоры, которая частично синтезирует витамин В<sub>6</sub>, а также при токсико-инфекционных поражениях печени.

При тяжелых повреждениях клеток с явлениями некроза (инфаркт, гепатит, панкреатит) трансаминазы из цитоплазмы поступают в большом количестве в кровь. Так, при остром гепатите, по данным Мак-Мюррея, активность глутамат-аланинтрансферазы в сыворотке крови возрастает в 100 раз.

Основным процессом, приводящим к разрушению аминокислот (деградации их) является дезаминирование, при котором под влиянием ферментов аминоксидаз образуется аммиак и кетокислота, подвергающаяся дальнейшему превращению в цикле трикарбоновых кислот до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O. Гипоксия, гиповитаминозы С, РР, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> блокируют распад аминокислот по этому пути, что способствует их увеличению в крови (аминоацидемия) и выделению с мочой (аминоацидурия). Обычно при блокаде дезаминирования часть аминокислот подвергается декарбоксилированию с образованием ряда биологически активных аминов - гистамина, серотонина, *α*-аминомасляной кислоты, тирамина, дофамина и других. Декарбоксилирование тормозится при гипертиреозе и избытке глюкокортикоидов.

### **Нарушения образования и выведения конечных продуктов белкового обмена**

В результате дезаминирования аминокислот образуется аммиак, который обладает сильно выраженным цитотоксическим эффектом, особенно для клеток нервной системы. В организме сформирован ряд компенсаторных процессов, обеспечивающих связывание аммиака. В печени из аммиака синтезируется мочевины, являющаяся сравнительно безвредным продуктом. В цитоплазме клеток аммиак связывается глутаминовой кислотой с образованием глутамина. Этот процесс получил название амидирования. В почках аммиак соединяется с ионом водорода с образованием иона аммония и в виде солей аммония удаляется с мочой. Этот процесс получил название аммионогенеза и является одновременно важным физиологическим механизмом, направленным на поддержание кислотно-щелочного равновесия.

Таким образом, в результате дезаминирования и синтетических процессов в печени, образуются такие конечные продукты азотистого обмена, как аммиак и мочевины. За счет превращения в цикле трикарбоновых кислот продуктов межклеточного обмена белков — ацетилкоэнзима-А,  $\gamma$ -кетоглутарата, сукцинилкоэнзима-А, фумарата — оксалоацетата — образуется АТФ, вода и CO<sub>2</sub>.

Конечные продукты азотистого обмена выделяются из организма разными путями. Мочевина и аммиак — преимущественно с мочой; вода — с мочой, через легкие и потоотделением; CO<sub>2</sub> — преимущественно через легкие и в виде солей с мочой и потом. Конечные продукты белкового обмена, содержащие азот, являются важной составной частью небелкового азота крови (остаточный азот). В норме его содержание в крови составляет 20—40 мг % (14,3—28,6 ммоль/л).

Основным феноменом нарушений образования и выведения конечных продуктов белкового обмена является увеличение небелкового азота крови (гиперазотемия).

В зависимости от происхождения гиперазотемия подразделяется на продукционную (печеночную) и ретенционную (почечную).

Продукционная гиперазотемия обусловлена поражениями печени (воспаление, интоксикации, цирроз, расстройства кровообращения), гипопротенемией. При этом синтез мочевины нарушается, и аммиак накапливается в организме, оказывая цитотоксический эффект.

Ретенционная гиперазотемия возникает при поражении почек (воспаление, расстройства кровообращения, гипоксия), нарушении оттока мочи. Это ведет к задержке и увеличению в крови остаточного азота. Резкое повышение уровня остаточного азота в крови сочетается с активацией альтернативных путей выделения азотистых продуктов (через кожу, желудочно-кишечный тракт, легкие). При ретенционной гиперазотемии увеличение остаточного азота идет преимущественно за счет накопления мочевины.

Нарушения образования мочевины и выделения азотистых продуктов сопровождаются расстройствами водно-электролитного баланса, нарушением функций органов и систем организма, особенно нервной системы. Возможно развитие печеночной или уремической комы.

Причины, механизмы и изменения в организме при гиперазотемии представлены в таблице 12.9.

Таблица 12.9

***Нарушения образования и выведения конечных продуктов белкового обмена***

	ГИПЕРАЗОТЕМИЯ	
	ПЕЧЕНОЧНАЯ (продукционная)	ПОЧЕЧНАЯ (ретенционная)
ПРИЧИНЫ	Поражения печени (интоксикации, цирроз, расстройства кровообращения), белковое голодание	Воспаление почек, расстройства кровообращения, нарушения оттока мочи
МЕХАНИЗМЫ	Нарушение образования мочевины в печени	Недостаточное выделение азотистых продуктов с мочой
ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ	Последствия – Нарушение функции органов и систем, особенно нервной системы. Возможно развитие печеночной или уремической комы. При нарушении обмена мочевой кислоты развитие подагры	
	Механизмы компенсации – Амидирование в клетках, аммиогенез в почках, выделение азотистых продуктов альтернативными путями (через кожу, слизистые, желудочно-кишечный тракт)	

## **Нарушения липидного обмена**

**Нарушения гидролиза и всасывания жиров.** Липиды, преимущественно в виде нейтральных триглицеридов, поступаая с пищей в двенадцатиперстную кишку, подвергаются эмульгированию желчью, с образованием хиломикронов диаметром 5 мкм. Под влиянием липазы поджелудочной железы и кишечного сока триглицериды гидролизуются до жирных кислот, моноглицеридов и образуют мицеллы. Жирные кислоты образуют с желчными кислотами водорастворимые комплексы (холеинаты), которые, поступаая в кишечный эпителий, снова распадаются до образования жирных кислот. В кишечном эпителии при наличии АТФ осуществляется ресинтез триглицеридов, которые поступают в лимфу в составе липопротеинов. Часть триглицеридов всасывается без гидролиза. Ненасыщенные жирные кислоты с короткой углеводной цепью постуауют в систему воротной вены. Триглицериды, поступаая в венозную кровь, частично задерживаются в легких и в дальнейшем в кровеносном русле расщепляются липопротеиновой липазой, образующейся эндотелием сосудов до жирных кислот и глицерина. Жирные кислоты адсорбируются на альбумине и доставляются в жировые депо, где снова ресинтезируются в триглицериды, а частично доставляются к различным органам, особенно к печени, где в качестве энергетического субстрата подвергаются окислению. Глицерин подвергается фосфорилированию с образованием глицеральдегидфосфата, являющегося общим продуктом углеводного и жирового обмена. Жирные кислоты подвергаются  $\beta$ -окислению, при котором углеводная цепь укорачивается на два углеродных атома и образуется молекула ацетилКоА за каждый цикл,  $\beta$ -окисление свободных жирных кислот происходит внутри митохондрий. В результате окисления и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования очень большое количество химической энергии свободных жирных кислот аккумулируется в виде АТФ. Так, при окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты образуется 130 молекул АТФ, в то время как при окислении одной молекулы глюкозы, одного из наиболее важных в энергетическом отношении субстратов, синтезируется только 38 молекул АТФ. Нарушение гидролиза жира может быть обусловлено недостаточным поступлением желчи в двенадцатиперстную кишку и эмульгированием жира, что наблюдается при механической желтухе, гепатите, интоксикациях, расстройствах кровообращения, гипоксии. Но даже при полном отсутствии желчи стеаторея не превышает 20 г/сутки, так как дистальные отделы тощей подвздошной кишки компенсируют пониженную абсорбцию в проксимальном отделе тощей кишки, но всасывание холестерина и жирорастворимых витаминов невозможно без желчных кислот (Г. Галлер с соавт.). Воспаление, опухоли поджелудочной железы и кишечника приводят к дефициту липазы. Снижение кислотности желудка и усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта не обеспечивают достаточно эффективно гидролиза жира, даже если он эмульгирован.

Нарушение всасывания наблюдается при недостаточном расщеплении жиров, а также при воспалении, расстройствах кровообращения в кишечнике, нейроэндокринных расстройствах. В этих случаях нарушается транспорт и ресинтез триглицеридов из жирных кислот в кишечном эпителии. При дефиците витаминов А и В имеет место

нарушение образования ферментов, участвующих в ресинтезе триглицеридов в эпителии кишечника. При отравлении фторидзином и моноодацетатом блокируются процессы фосфорилирования и использование АТФ для ресинтеза триглицеридов в кишечнике. Нарушение расщепления обнаруживается и при избыточном содержании кальция и магния, ибо они образуют с жирными кислотами нерастворимые в воде соединения.

Расстройства гидролиза жиров способствуют формированию стеатореи, т.е. выделению с калом большого количества жира. В норме взрослый человек, потребляя 60—120 г жира, выделяет с калом не более 7 г за стуки. При нарушении расщепления количество жира в кале возрастает.

При нарушении расщепления жира жирорастворимые витамины А, Д, Е, К поступают в организм в меньшем количестве, что и способствует их дефициту. Отсюда, возможно нарушение образования протромбина в печени при недостатке витамина К и остеопороз при дефиците витамина Д.

Нарушения расщепления и всасывания триглицеридов способствуют снижению их в крови и, что особенно важно, дефициту ненасыщенных жирных кислот, которые в организме не синтезируются. Нарушения расщепления и всасывания жира представлены в таблице 12.10.

Таблица 12.10

*Нарушение расщепления и всасывания жира*

	НАРУШЕНИЕ ГИДРОЛИЗА	НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ
ПРИЧИНЫ	Поражения печени (гепатит, механическая и паренхиматозная желтуха, нарушения кровообращения), поджелудочной железы, кишечника, (воспаление, некроз, опухоли), усиление перистальтики, прием антибиотиков (номицин, хлортетрациклин)	Воспаление и расстройства кровообращения в кишечнике, недостаточность надпочечников, дефицит вит. А и В, избыток Са и Mg, отравления фторидзином и моноодацетатом + все причины, вызывающие нарушение гидролиза
МЕХАНИЗМЫ	Нарушения эмульгирования жиров, дефицит липазы поджелудочной железы и тонкого кишечника	Нарушения транспорта и фосфорилирования жиров в кишечнике
ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ	Стеаторея (увеличенное выделение нерасщепленного жира с калом)	Недостаточное поступление витаминов А, Д, Е, К. Нарушение синтеза протромбина в печени. Дефицит ненасыщенных жирных кислот в организме. Снижение жира в крови и лимфе

**Гиперлипотеинемии.** Повышенный уровень липидов в крови является важным фактором в появлении и развитии дегенеративных изменений сосудов, особенно сердца. Гиперлипотеинемии способ-

ствуют нарушения в поступлении, образовании, транспорте и расщеплении липопротеинов. Это сопровождается увеличением в крови триглицеридов и холестерина.

Уровень липидов крови в норме зависит от возраста, пола, характера питания. У взрослых о гиперлипотеинемии свидетельствует увеличение холестерина свыше 300 мг % (7,8 ммоль/л), или триглицеридов более 250 мг % (Г.Галлер с соавт.).

Сочетание избыточного приема жиров и холестерина со снижением образования и активности липопротеиновой липазы крови служат причиной гиперлипотеинемии. Нарушение расщепления липидов крови обусловлено дефицитом гепарина, стимулирующего образование эндотелиальными клетками сосудов липопротеиновой липазы, а также при атеросклеротических изменениях сосудов, когда образование ее снижено.

Нередко гиперхолестеринемия наблюдается при ряде заболеваний (сахарный диабет, нефротический синдром, уремия, холестаза, алкоголизм, гипотиреоз, гипофизарная недостаточность). Это обусловлено понижением активности липопротеиновой липазы, мобилизацией жира из жировых депо, нарушением транспортной функции альбуминов.

Гиперлипотеинемия сопровождается образованием атероматозных бляшек сосудов, повышением свертывания крови и образованием тромбов, способствует формированию гипертензии.

### **Нарушения межжучного обмена жиров**

Нарушения межжучного обмена жиров включают: увеличение синтеза жира в жировых депо, торможение и усиление мобилизации жира из жировых депо, нарушения мобилизации жира из печени, а также расстройства превращения жирных кислот.

**Этиология и патогенез общего ожирения.** Общее ожирение обусловлено усилением синтеза и торможением мобилизации жира из жировых депо. Во многом этому способствует снижение энергозатрат в условиях гиподинамии.

Синтез жира в жировых депо резко увеличивается при избыточном поступлении в организм жира и углеводов, чему способствует повышение аппетита и переедание. Показано, что в жировой ткани повышен липогенез, если пища принимается большими дозами. Лица с ожирением днем едят редко и мало, но зато вечером очень много, что получило название «синдрома ночного питания». Синтез жира требует достаточно большого количества инсулина, который тормозит активность липазы жировых клеток и жиромобилизующие эффекты контринсулярных гормонов.

В опытах на крысах отмечено повышение аппетита при разрушении вентро-медиальных ядер гипоталамуса. Вероятно, аналогичные изменения имеют место и при диэнцефальном ожирении, обусловленном воспалением, расстройствами кровообращения, кровоизлияниями в этой области.

Известно, что избыточное образование глюкокортикоидов (синдром или болезнь Иценко-Кушинга) также приводит к отложению жира в области туловища и лица. Это объясняется усилением секреции желудочного сока, повышением аппетита, что ведет к избыточному приему

пищи. Кроме того, регионарность ожирения свидетельствует о роли расстройств гипоталамической области.

Развитие общего ожирения наблюдается при недостаточности гипофиза, щитовидной и половых желез, так как уменьшаются жиромобилизующие эффекты соматотропина, тироксина и половых гормонов.

**Усиление мобилизации жира из жировых депо.** Отложение и мобилизация жира регулируются нейроэндокринными и метаболическими влияниями. Важное значение во взаимоотношении между липолизом и липогенезом в жировой клетке имеет цикл глюкоза — жирная кислота. Увеличение концентрации глюкозы в крови ведет к торможению липолиза в жировой ткани. Снижение концентрации глюкозы крови способствует распаду жира и поступлению глицерина и жирных кислот в кровеносное русло. Решающее значение имеет соотношение между инсулином и контринсулярными гормонами. Количество инсулина увеличивается в крови при гипергликемии, и глюкоза интенсивно используется для образования жира в жировых депо. Инсулин тормозит липолиз путем включения глюкозы в жировую клетку и за счет связывания аденилциклазы с рецепторами мембран клеток, что тормозит образование цАМФ и активность липазы в жировой клетке.

Гипогликемия, а также дефицит инсулина, способствуют усиленному образованию контринсулярных гормонов (катехоламины, глюкагон, глюкокортикоиды, кортикотропин, соматотропин, тироксин), которые, как и вазопрессин, активируют аденилатциклазу жировых клеток, синтез цАМФ из АТФ и, в конечном итоге, активируется липаза. Липолитическим эффектом обладают и ряд фармакологических средств (кофеин, теофиллин и др.).

Антилиполитическое действие характерно для простагландинов,  $\beta$ - и  $\gamma$ -липотропинов гипофиза. Торможение липолиза отмечено также при действии на организм  $\alpha$ - и  $\beta$ -симпатолитиков, никотиновой и нуклеиновых кислот, салицилатов (Г. Галлер с соавт.).

Мобилизация жира из жировых депо происходит при дефиците углеводов как важнейшего энергетического субстрата (сахарный диабет, углеводное голодание), что ведет к усиленному образованию и превалированию эффектов контринсулярных гормонов. Катехоламины, соматотропин, кортикотропин, глюкокортикоиды, воздействуя на мембраны клеток жировых депо, активируют аденилциклазу, которая обеспечивает образование цАМФ. Последняя активирует гормончувствительную липазу, обеспечивающую расщепление триглицеридов. Жирные кислоты и глицерин поступают в кровь.

Именно интенсивная мобилизация жира и недостаточное использование углеводов и жирных кислот для липогенеза при диабете и углеводном голодании способствуют исхуданию.

**Нарушения превращения жирных кислот.** Жирные кислоты поступают в кровь из пищи и из жировых депо, а также при гидролизе  $\beta$ -липопротеинов печени. Основная масса жирных кислот доставляется в печень, где используется для ресинтеза триглицеридов, а последние входят в состав более сложных липидов —  $\beta$ -липопротеинов. Часть жирных кислот окисляется до образования холестерина и кетонных тел. (рис. 12.2).

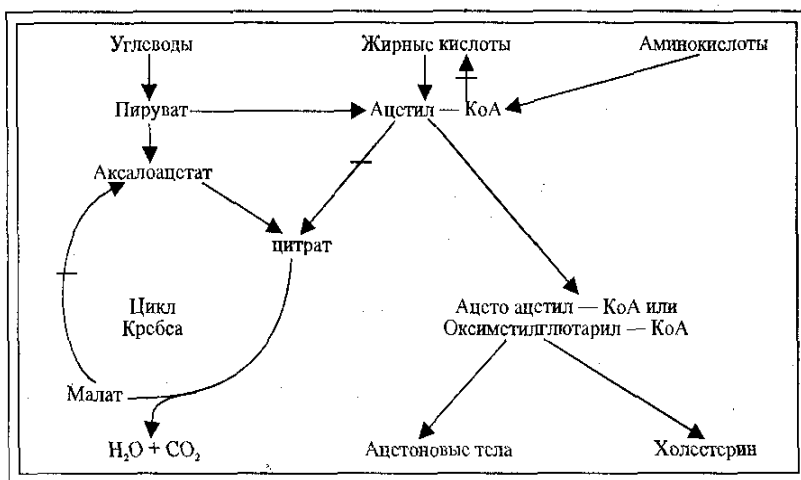


Рис. 12.1 Изменения образования кетоновых тел и холестерина из углеводов, жирных кислот и аминокислот (Л. Райчев с соавт.)

Последние вне печени через образование ацетилКоА используются в цикле Кребса как энергетический материал с образованием конечных продуктов —  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

При дефиците углеводов, в том числе и в печени (сахарный диабет, голодание, токсикоинфекционные поражения печени) усиливается образование контринсулярных гормонов и мобилизация жира из жировых депо. Жирные кислоты в большом количестве поступают в печень, где интенсивно используются (в условиях дефицита углеводов) как основной энергетический материал. Резко возрастает количество холестерина и кетоновых тел (ацетон, ацетоуксусная и  $\beta$ -оксимасляная кислоты). Использование ацетоновых тел в цикле Кребса в органах возрастает, но количество их в крови остается повышенным. Это явление получило название кетоза. Таким образом, в результате нарушения превращения жирных кислот развиваются явления гиперхолестеринемии и кетоза.

**Этиология и патогенез ожирения печени.** Мобилизация жира из печени происходит в виде  $\beta$ -липопротеинов. Контролируется этот процесс липокаином, вырабатываемым в мелких протоках поджелудочной железы. Кроме этого, важное значение в мобилизации  $\beta$ -липопротеинов из печени принадлежит фосфолипидам, для образования которых необходим метионин и холин.

Основу патогенеза жировой дистрофии составляет повышение синтеза триглицеридов вследствие переедания и нарушении мобилизации липопротеинов из печени в результате ее токсико-инфекционных поражений, а также белковая и инсулярная недостаточность.

Поэтому, при сахарном диабете с поражением не только  $\beta$ -клеток, но и клеток выводных протоков поджелудочной железы (тотальный диабет) липокаин не образуется, и  $\beta$ -липопротеины не поступают в кровь, а продолжают откладываться в межклеточных пространствах и в

клетках, обеспечивая формирование жировой инфильтрации и жировой дистрофии.

Воспалительные, токсико-инфекционные поражения печени (отравления фосфором, мышьяком, алкоголем), цирроз печени, авитаминозы, вызывая расстройства функций окислительно-восстановительных и гидролитических ферментов печени, также сопровождаются ее ожирением. Это обусловлено усилением липолиза, нарушением окисления жирных кислот и торможением мобилизации жира.

Дефицит метионина и холина — важнейших субстратов, входящих в состав  $\beta$ -липопротеинов, ведет к недостатку последних и, как следствие, к торможению мобилизации жира из печени с развитием жировой инфильтрации и жировой дистрофии.

В норме липиды составляют 5-10 % веса печени взрослого человека.

Об ожирении печени говорят тогда, когда 50 % печеночных клеток имеют отложение жира, или содержание триглицеридов в печени превышает 10 % сухого вещества. Ожирение печени происходит преимущественно за счет накопления триглицеридов.

**Нарушения образования и превращения холестерина.** Холестерин входит в состав всех липопротеиновых фракций крови. Больше всего его в  $\beta$ -липопротеинах. В крови человека содержится 150-250 мг % (3,9—6,5 ммоль/л) холестерина. Синтез холестерина происходит почти во всех тканях, но больше всего в кишечнике и печени. При избыточном поступлении пищевого холестерина синтез его в печени тормозится по принципу обратной связи. Повышение синтеза холестерина в печени наблюдается при отсутствии желчных кислот. При их дефиците синтез холестерина в слизистой тонкой кишке увеличивается в 5—10 раз.

Основное влияние на уровень холестерина оказывает содержание жира, особенно ненасыщенных жирных кислот в пище. Так, превалирование ненасыщенных жирных кислот снижает уровень холестерина и повышает выделение желчных кислот. Важным путем элиминации холестерина является синтез из продуктов его распада желчных кислот в печени и удаление их с калом.

### **Нарушения кислотно-щелочного равновесия**

У здорового человека рН крови колеблется в пределах 7,36—7,44, а большинства клеток — 7,0—7,2. Как известно, рН определяется соотношением недиссоциированных кислот и буферных анионов. Показано, что сумма катионов и анионов равна и обеспечивает нейтральность раствора. Мембраны клеток легко проницаемы для катионов и небелковых анионов. С помощью калиево-натриевого насоса поддерживается высокая концентрация калия в клетке и натрия во внеклеточной среде. Не проходят через мембрану только лишь анионы белковой природы. Все катионы плазмы и эритроцитов не обладают буферными свойствами, так как не связывают ни гидроксильные, ни водородные ионы. Сумма их дает титруемую щелочность. Анионы бикарбоната, белка, фосфорной кислоты связываются с ионами водорода и поэтому обладают буферными свойствами. Все они входят в состав так называемых оснований. Анионы хлора, серной кислоты, органических кислот не обладают буферными свойствами и обеспечивают титруемую кислотность. Таким



образом, буферными свойствами, то есть способностью компенсировать избыток образующихся в организме кислот, обладают бикарбонаты, белки, в том числе гемоглобин, и анионы фосфорной кислоты.

В условиях патологии сдвиги рН крови за пределы 7,0—7,8 несовместимы с жизнью. Роль оснований внеклеточной жидкости осуществляют ионы бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ), двузамещенного фосфата ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ), хлора ( $\text{Cl}^-$ ) и белки (белки плазмы, клеток, в том числе гемоглобин).

Эффективное поддержание кислотно-щелочного равновесия осуществляется тремя путями: путем разбавления кислот и щелочей в жидкостях организма буферными системами крови и клеток, различными физиологическими механизмами. Самым простым, но малоэффективным способом поддержания рН является разбавление кислот и щелочей.

Буферная система представлена слабыми кислотами и сильными основаниями. **Выделяют следующие буферы:**

**1. Бикарбонатный буфер.** В межклеточной жидкости и плазме растворены углекислый газ ( $\text{CO}_2$ ), угольная кислота ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), ионы бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) и карбоната ( $\text{CO}_3^{2-}$ ). Углекислый газ реагирует с водой с образованием угольной кислоты, которая легко диссоциирует на ион водорода и бикарбонат.



Однако транспорт через мембраны клеток осуществляется преимущественно в виде  $\text{CO}_2$ .

Бикарбонатный буфер состоит из слабой угольной кислоты ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) и щелочных солей (преимущественно  $\text{NaHCO}_3$ ). Соотношение

$$\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{HCO}_3^-} = \frac{1}{20} \text{ при накоплении сильной кислоты происходит реакция с бикарбонатами с образованием слабой угольной кислоты, которая в виде } \text{CO}_2 \text{ удаляется через легкие. При накоплении щелочных продуктов больше образуется бикарбоната натрия, который выделяется с мочой.}$$

Расчет рН при исследовании кислотно-щелочного равновесия производится на основании уравнения Гендерсона-Гассельбаха.

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}, \quad \text{а так как количество растворенного } \text{CO}_2 \text{ во много раз превышает содержание угольной кислоты, то эта формула выглядит следующим образом:}$$

$\text{CO}_2$  во много раз превышает содержание угольной кислоты, то эта формула выглядит следующим образом:

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{(\text{HCO}_3^-)}{0,03 \cdot \text{pCO}_2}, \text{ где } (\text{HCO}_3^-) \text{ и } (\text{CO}_2) \text{ выражены в ммоль/л, а } \text{pCO}_2 \text{ в мм рт. ст. (И.С. Балаховский, Т.Д. Большакова).}$$

ммоль/л, а  $\text{pCO}_2$  в мм рт. ст. (И.С. Балаховский, Т.Д. Большакова).

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{25}{1,2} = 6,1 + \lg 20 = 6,1 + 1,3 = 7,4$$

**2. Фосфатный буфер** представлен в крови  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . При этом  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  выполняет роль кислоты, а  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  — щелочи.

$$\text{В крови соотношение } \frac{\text{NaH}_2\text{PO}_4}{\text{Na}_2\text{HPO}_4} = \frac{1}{4}$$

Кислоты связываются молекулами  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , а щелочи -  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .

**3. Белковый буфер.** Белки, являясь амфолитами, способны диссоциировать в кислотной среде как основания, а в щелочной — как кислоты, что способствует связыванию кислот или щелочей.

**4. Гемоглибиновый буфер.** Гемоглобин, имея в своем составе белок, проявляет амфотерные свойства и, следовательно, как и любой белок в кислой среде реагирует как основание, а в щелочной - как кислота. Считают, что оксигемоглобин ( $\text{HbO}_2$ ) в 70—80 раз более сильная кислота, чем восстановленный гемоглобин ( $\text{Hb}$ ), который имеет свойства слабого основания. Буферные свойства гемоглобина проявляются и в ходе газообмена, конечный продукт окисления белков, жиров и углеводов -  $\text{CO}_2$  - переходит в кровь и в эритроциты, где под влиянием карбоангидразы образуется угольная кислота. Она диссоциирует на ион водорода ( $\text{H}^+$ ), который связывается с восстановленным гемоглибином, а  $\text{HCO}_3^-$  соединяется с калием и, частично переходя в плазму, соединяется с натрием, в венозной крови хлор переходит в эритроцит, а ионы натрия соединяются с бикарбонатом ( $\text{HCO}_3^-$ ), вышедшим из эритроцита и при диссоциации угольной кислоты в плазме крови  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ . В малом круге кислород соединяется с гемоглибином и вытесняет ион водорода ( $\text{H}^+$ ), который соединяется с  $\text{KHCO}_3$ , с освобождением в эритроците калия и образованием кислоты, которая под влиянием угольной ангидразы распадается до воды и углекислого газа, а последний переходит из эритроцитов в плазму, а затем в альвеолярный воздух. Одновременно хлор выходит из эритроцитов и в плазме соединяется с бикарбонатом натрия ( $\text{NaHCO}_3$ ), количество которого в крови снижается (И. А. Држевецкая).

Наибольшей буферной емкостью обладают бикарбонатный и белковый буферы, особенно гемоглибиновый (табл. 12.11).

Таблица 12.11

*Количество ионов водорода (м-экв.), которое поглощается буферными системами крови (1 л) при снижении рН с 7,4 до 7,0. (Д.Р. Робинсон)*

Бикарбонат — 18 + фосфат — 0,3 + белки плазмы — 1,7 + гемоглобин — 8,0
<b>Всего — 28</b>

В эритроцитах преобладают буферные свойства гемоглобина, а в плазме, наоборот, бикарбонат занимает первое место, а белки — второе. В межклеточной жидкости содержится только бикарбонатный буфер. Суммарная емкость бикарбонатного буфера межклеточной жидкости и крови равноценны. При компенсации буферные системы эритроцитов, плазмы и межклеточной жидкости реагируют как единое целое (И.С. Балаховский, Т.Д. Большакова).

Важное значение в регуляции рН крови, межклеточной жидкости и клеток принадлежит физиологическим системам, которые обычно включаются при недостаточности буферных систем.

Через легкие выделяется  $\text{CO}_2$  и поэтому при накоплении кислых продуктов, особенно угольной кислоты, происходит рефлекторное возбуждение дыхательного центра, учащение дыхания и избыточное выделение  $\text{CO}_2$ . В условиях гипоксии учащение дыхания — один из механизмов, направленных на лучшее снабжение кислородом и предотвращение метаболического ацидоза. При уменьшении углекислоты и сдвиге рН в щелочную сторону рефлекторно уменьшается частота дыхания и ограничивается выделение  $\text{CO}_2$ , что может способствовать за счет накопления угольной кислоты ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) нормализации рН крови. Дыхательная компенсация начинает развиваться через 16—18 часов, достигает максимума через 2—3 суток, а по данным Г. Рут, через 5—7 дней после сдвига кислотно-основного равновесия. Нормализуется возбудимость дыхательного центра и дыхания в целом после устранения сдвигов рН также спустя 2—3 суток. Изменение со стороны дыхательного центра и системы дыхания в целом могут вести и к гиперкомпенсации (И.С. Балаховский, Т.Д. Большакова).

Важным физиологическим механизмом компенсации является выделение кислых и основных продуктов с мочой. Угольная кислота в эпителии канальцев служит источником секретируемых в мочу ионов водорода, а образовавшийся из угольной кислоты бикарбонат ( $\text{HCO}_3^-$ ) и реабсорбция натрия, взамен секретировавшихся ионов водорода, обеспечивают поступление бикарбоната натрия в кровь. В моче ион водорода соединяется с фильтруемым ионом бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ), образуется угольная кислота, которая распадается на  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . В проксимальных канальцах почек секретируется наибольшее количество ионов водорода, здесь же реабсорбируется и 80—90 %, а в петле Генле — 10—15 % бикарбонатов.

Ион водорода в канальцах соединяется также с ионом  $\text{HPO}_4^{--}$  и выделяется в виде кислых фосфатов, благодаря чему в конечной

моче соотношение  $\frac{\text{NaH}_2\text{PO}_4}{\text{Na}_2\text{HPO}_4}$  становится равным 9:1, т.е. с мочой

выводятся кислые фосфаты, и поэтому реакция мочи кислая. При снижении рН мочи ниже 4,5 фосфатная буферная система неэффективна, и секреция ионов водорода резко снижается. Выведение их осуществляется только за счет образования аммония (аммониогенез). Считают, что в норме  $\text{NH}_4^+$  образуется очень мало. Выделение ионов водорода в виде иона аммония ( $\text{NH}_4^+$ ) и его солей является резервным механизмом, который усиленно функционирует при увеличении в плазме ионов водорода. Именно аммониогенез в этом случае способствует поддержанию рН, так как аммиак, образуемый при дезаминировании аминокислот, легко диффундирует в канальцы, соединяется с ионом водорода и в виде хлористого аммония удаляется с мочой. Как уже говорилось, секреция ионов водорода сочетается с реабсорбцией бикарбоната натрия в кровь. Благодаря секреции ионов водорода моча остается кислой, если фильтруется много бикарбоната и тормозится секреция ионов водорода, моча имеет щелочную реакцию.

Компенсаторная функция почек развивается более медленно, чем дыхательная. Для ее полного функционирования необходимо 5—7 суток после нормализации рН крови, секреторная и реабсорбционная функция почек нормализуется только лишь спустя 2—3 дня.

рН мочи равен 5—7, но в условиях патологии может колебаться от 4 до 8.

Схематически роль почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия представлена на рис. 12.2.

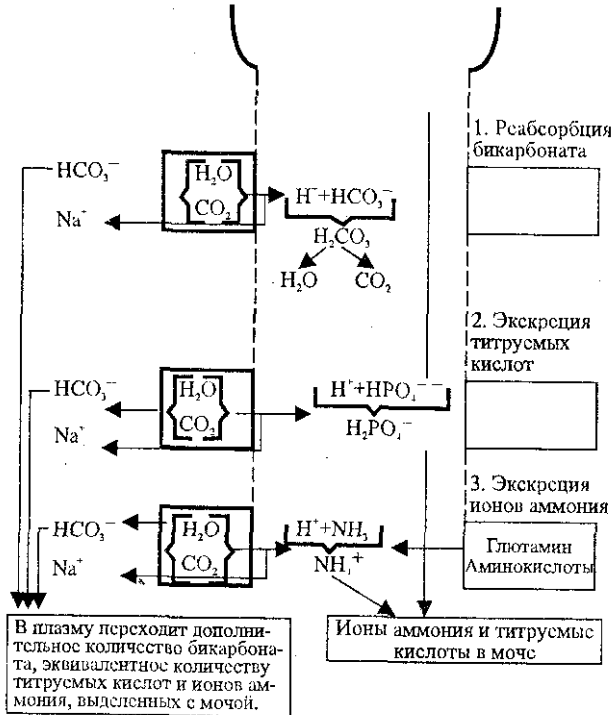


Рис. 12.2. Три фазы ионообмена в почечных канальцах (Р.Д. Робинсон)

Буферные компенсаторные механизмы реагируют быстро, тогда, как физиологические отставлены во времени. При острых расстройствах рН срабатывают, в первую очередь, буферные механизмы. Легочные и почечные более инертные. Поэтому, как их позднее включение, так и их более длительное функционирование могут приводить нередко к явлениям гиперкомпенсации.

Снижение рН крови называется *ацидезией*, а повышение *алкалемией*. Изменение рН в кислую сторону в организме получило название ацидоза, а в щелочную — алкалоза.

По степени выраженности ацидоз и алкалоз могут быть компенсированными, субкомпенсированными и декомпенсированными. При

компенсированной форме за счет буферных и физиологических систем рН крови удерживается в крайних пределах нормы (7,35—7,45). При декомпенсированной форме оказываются неэффективными буферные и физиологические системы компенсации и поэтому рН крови выходит за пределы 7,19—6,8 для ацидоза и 7,55 для алкалоза. Субкомпенсированные формы КОС характеризуются изменением рН в пределах 7,32—7,2 для ацидоза и 7,46—7,54 для алкалоза. По механизму развития ацидозы и алкалозы делятся на обменные (метаболические или негазовые) и дыхательные (респираторные или газовые). В таблице 12.12 приводятся основные показатели кислотно-основного равновесия.

Таблица 12.12

**Показатели кислотно-щелочного равновесия**  
(И.С. Балаховский, И.Д. Большакова)

Сокращенные обозначения	Название	Определение понятия	Пределы колебаний в норме
<b>рН</b>	Актуальный	Фактическая величина отрицательного логарифма рН плазмы артериальной крови, измеренная при 37°C	7,35-7,45
<b>рСО<sub>2</sub></b>	Парциальное давление угольной кислоты	Парциальное давление угольной кислоты в газе, который находится в равновесии с плазмой артериальной крови при 37°C	36-44 мм рт. ст.
<b>СБ</b>	Стандартные бикарбонаты	Содержание иона бикарбоната HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> в плазме, полностью насыщенной кислородом крови, уравновешенной при 37°C с газовой смесью, в которой рСО <sub>2</sub> 40 мм рт. ст.	Артериальная кровь 21-25 ммоль/л
<b>БО</b>	Буферные основания	Сумма всех анионов цельной крови, обладающих буферными свойствами при условии полного насыщения крови кислородом, 37°C и рСО <sub>2</sub> 40 мм рт. ст.	40-60 ммоль/л
<b>ИО</b>	Избыток основания	Различие между фактической величиной БО и их нормальным значением	от -2,5 до +2,5 ммоль/л

Избыток оснований (ИО) показывает сколько кислот или щелочей не хватает во всем организме и должно быть введено больному, чтобы довести рН крови до нормы при 37°C и рСО<sub>2</sub>, равном 40 мм рт. ст. Показатель стандартные бикарбонаты (СБ) позволяет оценить наличие метаболических сдвигов и носит ориентировочный характер, так как не позволяет характеризовать сдвиги как первичные или компенсаторные. Изменения буферных оснований (БО) свидетельствуют о сдвигах рН. При избытке кислот количество буферных оснований

уменьшается, при избытке щелочей буферных оснований больше.  $pCO_2$  — общее содержание двуокси углерода, связанной с плазмой крови.

### Ацидоз

Метаболический ацидоз (табл. 12.13) возникает в результате нарушения обмена веществ при самых разнообразных процессах, особенно гипоксии; сахарном диабете, токсикоинфекционных поражениях печени, недостаточности почек, а также при значительной потере из организма пищеварительных соков, богатых основаниями (поджелудочный сок, кишечный сок).

Таблица 12.13

<p style="text-align: center;"><b>I. ПРИЧИНЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Гипоксия</li><li>2. Сахарный диабет</li><li>3. Недостаточность почек</li><li>4. Введение закисляющих диуретиков (диамокс)</li></ol>
<p style="text-align: center;"><b>II. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ АЦИДОЗЕ</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. pH крови — ниже 7,35</li><li>2. <math>pCO_2</math> — ниже 35 мм рт. ст.</li><li>3. Бикарбонат (<math>HCO_3^-</math>) — ниже 20 ммоль/л</li><li>3а. Дефицит оснований (<math>OH^-</math>) — больше минус 2,5 ммоль/л</li><li>4. Содержание в плазме <math>Na^+</math>, <math>K^+</math>, <math>Cl^-</math> — увеличивается</li><li>5. Катехоламины крови — увеличиваются</li><li>6. Молочная кислота — увеличивается в 3—10 раз (8—20 ммоль/л)</li></ol>
<p style="text-align: center;"><b>III. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (pH = 7,0—7,2)</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Глубокое, частое дыхание (ацидотическое)</li><li>2. Тахикардия, экстрасистолия, нарушение проводимости в сердце</li><li>3. Нарушение образования мочи</li><li>4. Повышенная мышечная возбудимость, судороги</li><li>5. Нарушение сознания</li></ol>

Введение закисляющих диуретиков, например диакарба (диамокс) снижает реабсорбцию  $HCO_3^-$  в почечных канальцах, и они выделяются с мочой вместе с натрием. Задерживается секреция ионов водорода, которые в плазме связываются с  $HCO_3^-$  и образуют  $CO_2$  и  $H_2O$ . Выделение  $CO_2$  легкими способствует дальнейшему снижению бикарбоната плазмы (Г. Рут). В нормализации pH принимает ряд компенсаторных механизмов. Кислоты разбавляются во внутри- и внеклеточной среде и соединяются с буферными основаниями — белками, однозамещенными фосфатами. Часть кислот связывается бикарбонатом натрия и восстановленным гемоглобином с образованием угольной кислоты ( $H_2CO_3$ ), которая под влиянием карбоангидразы легких распадается и в виде  $CO_2$  выделяется с выдыхаемым воздухом. Этому способствует и рефлекторное учащение дыхания под влиянием повышенной концентрации  $CO_2$ . Почки, как и легкие, принимают участие не только в компенсации ацидоза, но и в восстановлении буферных систем, ибо секреция ионов водорода идет в объеме, равном выделению титруемых кислот и реабсорбированному бикарбонату натрия. При значительной сек-

реции ионов водорода и при снижении рН мочи ниже 4,5 фосфатный буфер становится неэффективным и выделение ионов водорода с мочой происходит только с помощью аммониегенеза. Образующийся при этом ион  $\text{NH}_4^+$  выводится с мочой в виде хлористого аммония ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). Эти реакции обеспечивают восстановление концентрации бикарбоната плазмы и, в конечном итоге, рН крови, межклеточной жидкости и клеток. При диссоциации угольной кислоты ионы водорода ( $\text{H}^+$ ) переходят в эритроциты, а  $\text{HCO}_3^-$  снова связывают ионы водорода плазмы, смещая, таким образом, рН в щелочную сторону. Это быстродействующий и быстроистощающийся механизм компенсации.

В костной ткани ионы водорода заменяются на  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$ . Компенсация за счет буферных и физиологических механизмов может быть достаточной и рН крови и клеток не изменяются, хотя соотношение буферных систем будет нарушено. Это компенсированная форма ацидоза. При некомпенсированном ацидозе рН крови становится ниже 7,35. Так как в почках секреция ионов водорода нарушена, то реабсорбция натрия затруднена, и поэтому количество его в плазме крови уменьшается. В плазме увеличивается содержание калия, в ответ на перешедшие в эритроциты и другие клетки ионы водорода.

Таким образом, компенсаторные механизмы при метаболическом ацидозе направлены на снижение ионов водорода путем разбавления, участия буферных систем, выделения ионов водорода с мочой и углекислого газа через легкие.

Ацидоз вызывает тяжелые нарушения функций органов и систем организма. Активируется симпатно-адреналовая и гипоталамо-гипофизарно-кортикальная системы. Считают, что высокие концентрации катехоламинов в крови обусловлены не только повышенным синтезом и секрецией их, но и нарушением метаболизма адреналина. При рН 7,0-7,2 ведущим признаком является глубокое дыхание, при этом минутный объем дыхания в 5-6 раз превышает нормальный. Клинические наблюдения показывают, что дальнейшее снижение рН опасно для жизни, ибо нарушается возбудимость дыхательного центра и интенсивность легочной вентиляции (Э. Керпель-Фрониус). Понижается сродство гемоглобина к кислороду. Наблюдаются тахикардия, нарушение проводимости, экстрасистолы и даже фибриляция сердца, снижение вольтажа зубцов ЭКГ. Снижается артериальное давление и объемная скорость кровотока. Сосуды расширяются при снижении рН до 7,2. Снижается кровоснабжение мозга и почек. Нарушается мочеобразование. В крови уменьшается рН,  $\text{pCO}_2$ , СБ, становится отрицательный ИО (избыток оснований), увеличивается содержание ионов натрия, калия и хлора, если рН мочи не ниже 4,5. Если же рН мочи ниже 4,5, хлор выделяется с мочой в виде хлористого аммония, и поэтому количество его в крови уменьшается.

Уменьшение рН ниже 7,2 сопровождается спутанностью сознания, повышением мышечной возбудимости, судорогами, развитием комы. При рН около 7,0 нарушается всякий контакт с больным.

**Дыхательный ацидоз.** Уменьшение объема или полное прекращение легочной вентиляции, расстройства кровообращения в легких,

вдыхание  $\text{CO}_2$  ведут к накоплению угольной кислоты и развитию респираторного (дыхательного) ацидоза. (табл. 12.14)

При этом показано, что при легочной патологии первоначально нарушается транспорт кислорода, а затем только задерживается выведение углекислого газа. Снижение легочной вентиляции наблюдается также при поражении центральной нервной системы, легких и дыхательных мышц.

Таблица 12.14

<p style="text-align: center;"><b>I. ПРИЧИНЫ ДЫХАТЕЛЬНОГО АЦИДОЗА</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Угнетение дыхания, апное (барбитураты, наркотики, алкоголь)</li><li>2. Нарушение вентиляции (бронхиальная астма, эмфизема, ателектаз)</li><li>3. Закупорка дыхательных путей (чужеродное тело, опухоль, отек гортани)</li><li>4. Нарушение нервно-мышечной проводимости (миастения, полиомиелит, релаксанты)</li></ol>
<p style="text-align: center;"><b>II. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ДЫХАТЕЛЬНОМ АЦИДОЗЕ</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. pH крови — ниже 7,35</li><li>2. <math>\text{pCO}_2</math> — выше 45 мм рт. ст.</li><li>3. Бикарбонат (<math>\text{HCO}_3^-</math>) — 30—35 ммоль/л</li><li>4. Содержание в плазме <math>\text{Na}^+</math>, <math>\text{K}^+</math>, <math>\text{Cl}^-</math> — увеличено</li><li>5. pH мочи — ниже 6,0</li></ol>
<p style="text-align: center;"><b>III. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Страх, дезориентация, ступор, кома</li><li>2. Одышка</li><li>3. Повышение внутричерепного давления, застойные явления в области соска зрительного нерва</li></ol>

При остром нарушении в течение 10-15 минут срабатывает буферный механизм. Содержание  $\text{CO}_2$  возрастает, и раздражение дыхательного центра может приводить к учащению дыхания и частичному выделению  $\text{CO}_2$  через легкие при условии неполного прекращения вентиляции. В связи с диссоциацией угольной кислоты ионы водорода соединяются с белками, двузамещенными фосфатами. В костной ткани ион водорода вытесняет ионы натрия и кальция, что может привести к остеопорозу. Ионы водорода поступают в эритроциты и связываются с восстановленным гемоглобином. Из эритроцитов выходят ионы натрия и калия в обмен на ионы водорода. Натрий, освобождаемый из костной ткани, при диссоциации хлористого натрия в плазме, а также из белков за счет соединения с ионами водорода соединяется с бикарбонатом ( $\text{HCO}_3^-$ ) и поэтому концентрация бикарбоната натрия возрастает. Важное значение в компенсации принадлежит почкам. Однако, по данным И.С. Балаховского и Т.Д. Большаковой, компенсаторные механизмы почек начинают осуществляться через 6-18 часов, а для полного их функционирования необходимо 5-7 суток. К этому времени почки приобретают максимальные способности секретировать водородные ионы и задерживать ион бикарбоната. Компенсаторные возможности почек ограничены. По данным Ю.Я. Агапова, при полном прекращении



вентиляции легких накопление ионов водорода ( $H^+$ ) в 20 раз превышает компенсаторные возможности почек.

При некомпенсированном газовом ацидозе суживается просвет бронхов, в них накапливается повышенное количество вязкой слизи и, как следствие, прогрессирует дальнейшее нарушение легочной вентиляции. Это ведет к гипоксии, нарушению окисления, что наряду с увеличением содержания угольной кислоты в крови обеспечивает снижение рН крови. Вследствие учащения дыхания потребление кислорода дыхательной мускулатурой увеличивается. Нарастает периферическое сопротивление сосудов, и поэтому артериальное давление в большом и, особенно, в малом круге кровообращения повышается. Происходит активация симпатoadrenalовой и гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой систем. Регистрируется тахикардия. При дальнейшей гиперкапнии систолический и минутный объем крови снижаются. Уменьшается возбудимость адренорецепторов, и системное артериальное давление падает. В крови снижается рН, количество ионов хлора; увеличивается  $pCO_2$ , отмечается избыток оснований, стандартных бикарбонатов, нарастает количество натрия и калия. Общее увеличение количества внеклеточного натрия сочетается с задержкой воды, например, при хронической легочной недостаточности, что первоначально проявляется увеличением массы больного, а в последующем - развитием заметных отеков.

Лечение таких больных в течение нескольких дней диуретиками (фуросемидом, этакриновой кислотой) способствует развитию метаболического алкалоза (Г. Рут). В моче нарастает количество хлора, выделяемого в виде хлористого аммония.

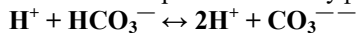
При  $pCO_2$ , равном 60-100 мм рт.ст. (в норме 36-44) появляются мышечные подергивания, спутанность сознания, кома (Ю.А. Агапов).

**Метаболический (негазовый) алкалоз** (табл.12.15) встречается довольно редко и может формироваться при потере нелетучих кислот и при избыточной секреции калия, что одновременно сочетается с усиленной секрецией ионов водорода ( $H^+$ ), а также при избыточном введении ощелачивающих диуретиков (салуретиков), например, производных ртути, тиазида и др.

Основное действие их заключается в снижении реабсорбции натрия в почечных канальцах. 1 ммоль натрия удерживает в организме 7 мл воды. Поэтому с выделением натрия выделяется и вода. При этом хлориды теряются в большем количестве, чем натрий, поэтому количество бикарбоната натрия возрастает.

<b>I. ПРИЧИНЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Рвота, особенно неукротимая</li> <li>2. Альдостеронизм, гиперкортизолизм</li> <li>3. Избыточное введение бикарбоната натрия</li> </ol>
<b>II. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ АЛКАЛОЗЕ</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. pH крови - выше 7,45</li> <li>2. рСО<sub>2</sub> - выше 45 мм рт. ст.</li> <li>3. Бикарбонат (НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>) - выше 30 ммоль/л</li> <li>3а. Избыток оснований (ИО) - выше плюс 2,5 ммоль/л</li> <li>4. Содержание К<sup>+</sup> - ниже 3,5 ммоль/л (понижено) Сl<sup>-</sup> - ниже 95-85 ммоль/л</li> <li>5. Буферные основания (БО) - больше 60 ммоль/л</li> </ol>
<b>III. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Угнетение дыхания</li> <li>2. Увеличение мышечного тонуса</li> <li>3. Гиперрефлексия</li> <li>4. Тетания и судороги</li> <li>5. Гиповолемия, постуральная гипотензия</li> </ol>

Потеря нелетучих кислот имеет место при неукротимой рвоте, стенозе привратника. Усиленная секреция ионов калия и водорода в почках отмечается при гиперсекреции минерало- и глюкокортикоидов. В крови усиливается диссоциация NaCl и Н<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>. При этом ионы водорода и хлора используются для образования соляной кислоты в желудке, а натрий соединяется с НСО<sub>3</sub><sup>-</sup> и, образуя бикарбонат натрия, увеличивает щелочной резерв межклеточной жидкости и крови. Компенсация осуществляется также за счет карбонатного буфера:



Белковый буфер в щелочной среде диссоциирует, как кислота. Происходит обмен электролитов между клетками и внеклеточной жидкостью. Ионы водорода выходят из клеток взамен ионов натрия и калия. Они соединяются с бикарбонатом (НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>), увеличивая концентрацию угольной кислоты. Снижение частоты дыхания уменьшает выделение СО<sub>2</sub> и формирует дыхательную гипоксию, а это способствует накоплению кислых продуктов, особенно молочной и пировиноградной кислот. В почках усиленно секретируются ионы НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>, натрия, калия и тормозится секреция ионов водорода (Н<sup>+</sup>). Избыток НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>, в плазме и межклеточной жидкости вытесняет из хлористого натрия (NaCl) ионы хлора (Cl), которые выделяются с мочой.

При некомпенсированном алкалозе в плазме и внеклеточной жидкости увеличивается pH, СБ, ИО, снижается содержание ионов Н<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, К<sup>+</sup>, Сl<sup>-</sup>. Это ведет к понижению осмотического давления плазмы и межклеточной жидкости и переходу воды в клетки, в том числе и в эритроциты, и их набуханию.

**Респираторный (газовый) алкалоз** (табл. 12.16) развивается при усиленной вентиляции легких, при поражении нервной системы, эмоциях, отравлениях, у беременных женщин и при подъеме на высоту.

Таблица 12.16

### **I. ПРИЧИНЫ ДЫХАТЕЛЬНОГО АЛКАЛОЗА**

1. Гипервентиляция (подъем в горы, лихорадка, искусственная гипервентиляция, граммотрицательный сепсис)

### **II. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ**

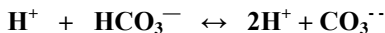
1. pH крови — выше 7,45
2. рСО<sub>2</sub> крови — ниже 35 мм рт. ст.
3. pH мочи — выше 7,0

### **III. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

1. Снижение артериального давления
2. Угнетение нервной системы, нарушение сознания
3. Общая слабость

При этом происходит избыточное выведение СО<sub>2</sub> и pH смещается в сторону алкалоза. Соотношение в бикарбонатном буфере

$\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$  становится больше, чем 20:1. Бикарбонат реагирует с ионами водорода с образованием двух ионов водорода и иона карбоната (СО<sub>3</sub><sup>2-</sup>).



Компенсация должна осуществляться, прежде всего, легкими за счет урежения дыхания и задержки СО<sub>2</sub>. Диссоциируют, как кислоты, белки и однозамещенные фосфаты. Из клеток выходят ионы водорода, а в клетки поступают ионы натрия и калия. В почках тормозится секреция ионов водорода и усиливается поступление в мочу натрия и бикарбоната (НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>). Однако почечный механизм начинает функционировать через 16—18 часов и в полном объеме только через несколько дней.

В крови хлор выходит из эритроцитов, связывается с NaHCO<sub>3</sub> с образованием хлористого натрия и угольной кислоты (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

При некомпенсированном дыхательном алкалозе в крови и межклеточной жидкости увеличивается pH, количество ионов хлора, уменьшено содержание бикарбоната (НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>), натрия, калия. Уменьшены такие показатели кислотно-основного равновесия, как рСО<sub>2</sub>, стандартные бикарбонаты, избыток оснований имеет отрицательную величину. Некомпенсированный алкалоз сопровождается рядом нарушений в организме. Снижается артериальное давление, систолический и минутный объем крови, объем циркулирующей крови. Это может вести к тканевой гипоксии, накоплению кислот в результате метаболических расстройств.

### **Нарушения фосфорно-кальциевого обмена**

В состав скелета входит 99 % кальция и 80—85 % фосфора организма. Остальное количество кальция содержится преимущественно в плазме в ионизированной форме, а также соединенной с белками и кис-

лотами. Фосфор, кроме того, входит в состав нуклеиновых кислот, фосфолипидов, макроэргов.

Регуляция кальция и фосфора осуществляется витамином Д, его метаболитом, образующимся в почках  $1,25(\text{ОН})\text{Д}_3$ , гормоном щитовидной железы кальцитонином, паратгормоном, а также рН желудочно-кишечного тракта. Кислая среда в желудочно-кишечном тракте и витамин Д способствуют, а щелочная среда препятствует всасыванию кальция. Витамин Д тормозит выведение кальция и фосфора с мочой. Метаболит витамина  $1,25(\text{ОН})\text{Д}_3$  регулирует всасывание кальция путем активации синтеза в кишечнике кальцийсвязывающего белка.

Кальцитонин способствует переходу кальция из крови в костную ткань, способствуя минерализации костей, гипокальциемии, гиперфосфатемии, так как стимулирует реабсорбцию фосфора в почечных канальцах.

Паратгормон регулирует образование метаболита витамина  $\text{Д}_3$  в почках и усиливает всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте, мобилизует кальций и фосфор из кости, усиливает реабсорбцию кальция и секрецию фосфора в почках. Избыток паратгормона способствует гиперкальциемии и гипофосфатемии.

Гипервитаминоз Д увеличивает всасывание кальция и фосфора из желудочно-кишечного тракта и тормозит выделение их с мочой. Поэтому при гипервитаминозе Д наблюдается гиперкальциемия и гиперфосфатемия. Снижение потребления витамина Д мало сказывается на содержании кальция и фосфора крови. При первичном гиперпаратиреозе паратгормон стимулирует повышение всасывания кальция из кишечника, усиление реабсорбции кальция и секреции фосфора в почках. Мобилизация кальция происходит и из костной ткани, ибо активируются остециты и остеокласты, нарушается обмен веществ в кости с образованием молочной и пировиноградной кислот, которые образуют с кальцием растворимые лактат и цитрат кальция, что способствует вымыванию его из кости. Поэтому первичный гиперпаратиреоз характеризуется гиперкальциемией, гипофосфатемией, остеопорозом, что обуславливает частые переломы костей. Часть кальция крови откладывается в мышцах, печени, почках и других органах, формируя явление кальциноза. Особенно опасно отложение кальция в почках, так как ведет к их недостаточности.

При гипопаратиреозе в крови уменьшается содержание кальция, нарастает количество фосфора. Снижение кальция и относительное увеличение натрия и калия способствуют повышению возбудимости мышц, развитию судорог.

Значительные расстройства фосфорно-кальциевого обмена наблюдаются при хронической почечной недостаточности, при которой нарушается образование в почках метаболита витамина  $1,25(\text{ОН})\text{Д}_3$ , стимулирующего образование в кишечнике кальцийсвязывающего белка, обеспечивающего всасывание кальция. Поэтому при хронической почечной недостаточности уменьшается количество кальция в крови. Из-за недостатка метаболита витамина Д активируется функция паращитовидных желез и возникает вторичный гиперпаратиреоз. При небольшом повышении уровня паратгормона стимулируется деятельность

остеоцитов, при длительной гиперсекреции паратгормона в условиях хронической почечной недостаточности активируются остеокласты, что ведет к резорбции кости. Так как при хронической недостаточности нарушается секреция фосфора в почках и всасывание кальция в кишечнике, то это ведет к формированию гипокальциемии и гиперфосфатемии. Кроме того, показано, что если при хронической почечной недостаточности произведение  $Ca \times P$  превышает 75, происходит отложение кальция (кальциноз) в сосудах, мышцах, сердце и других органах. Это ведет к снижению мышечной силы, боли, расстройствам функции органов.

Фосфорно-кальциевый обмен нарушается при расстройствах кислотно-щелочного равновесия. При ацидозе происходит рассасывание костей, так как кристаллы апатита, составляющие основу кости, имеют основные свойства. При алкалозе, наоборот, апатиты откладываются в кости.

При болезни и синдроме Иценко-Кушинга, длительном введении с целью лечения глюкокортикоидов тормозится всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте. Учитывая превалирование катабализма, белка, в том числе и в кости, отложение кальция в костной ткани тормозится, развивается остеопороз.

Увеличение кальция в крови имеет место при разрушении костей опухолями.

Гипокальциемия наблюдается при гиповитаминозе Д, стеаторее (сочетается с недостаточным всасыванием жиров), при панкреатитах (в кишечнике образуются нерастворимые соединения - кальциевые мыла).

Гипофосфатемия наблюдается при гиповитаминозе Д, диабетическом кетозе, наследственных заболеваниях, связанных с неспособностью почек реабсорбировать фосфор (болезнь Фанкони), передозировке диуретиков.

Считают, что даже значительные колебания фосфора в крови клинически не проявляются.

При снижении кальция в крови повышается возбудимость мышц, вплоть до развития тетании. Гиперкальциемия уменьшает возбудимость мышц, тормозит действие антидиуретического гормона, поэтому у больных наблюдается адинамия, полиурия, рвота и другие изменения.

### **Нарушения водно-электролитного баланса**

Содержание воды в организме широко варьирует и зависит от многих факторов — возраста, массы жира, электролитов. Так, у новорожденных детей содержание воды составляет 77 %, у взрослых мужчин — 61 %, у женщин — 54 %, что обусловлено более высоким содержанием жира у последних. После 50 лет объем воды в организме снижается (А.У. Уилкинсон).

Внутриклеточная вода (70 %) связана с калием и фосфатом, основными катионом и анионом. Внеклеточная вода составляет около 30 % общего ее количества в организме. Главным катионом внеклеточной жидкости является натрий, а анионами-бикарбонаты и хлориды. Распределение натрия, калия и воды представлено в таблице 12.17.

**Распределение воды, натрия и калия в организме мужчины весом 70 кг (Общее количество воды — 42 л /60 %/ веса).  
(А.У. Уилкинсон)**

Изучаемый показатель	Жидкость внеклеточная			Жидкость внутри-клеточная	
	плазма	интерстициальная	трансцеллюлярная	мягкие ткани	костная ткань
% общего количества воды	7	17	6	60	10
Объем (л)	3	7	2	26	4
Натрий	44 % общего количества, 39,6 г или 1723 мэкв			9 % общего количества, 8,1 г или 352 мэкв	47 % общего количества, 42,3 г или 1840 мэкв
Калий	2 % общего количества, 2,6 г или 67 мэкв			98 % общего количества, 127,4 г или 3312 мэкв	

По данным А.У. Уилкинсона, объем плазмы составляет 1/3 части интерстициальной жидкости. Ежедневно между кровью и межклеточной жидкостью обменивается 1100 л воды, 8 л жидкости секретуруется в просвет кишечника и реабсорбируется из него.

**Нарушения обмена натрия.** В крови натрия содержится 143 мэкв/л, в межклеточном пространстве 147 мэкв/л, в клетках 35 мэкв/л. Нарушение баланса натрия может проявляться в виде уменьшения (гипонатремии), избытка его (гипернатремии) или изменения распределения в различных средах организма при нормальном или измененном общем количестве его в организме.

Уменьшение количества натрия может быть истинным или относительным. Истинная гипонатремия связана с потерей натрия и воды. Это наблюдается при недостаточном поступлении поваренной соли, обильном потоотделении, обширных ожогах, полиурии (например, при хронической почечной недостаточности), кишечной непроходимости и других процессах. Относительная гипонатремия возникает при избыточном введении водных растворов со скоростью, превышающей выделение воды почками.

По данным А.У. Уилкинсона, клинические проявления дефицита натрия определяются, в первую очередь, скоростью, а затем величиной его потери. Медленная потеря 250 мэкв натрия вызывает лишь снижение работоспособности и аппетита. Быстрая потеря 250—500 и, особенно, 1500 мэкв натрия (рвота, понос, желудочно-кишечный свищ) ведет к тяжелым нарушениям кровообращения. Дефицит натрия, а вместе с ним и воды уменьшает объем внеклеточной жидкости.

Истинный избыток натрия наблюдается при введении большим солевыми растворами, повышенном потреблении поваренной соли, задержке выведения натрия почками, избыточной продукции или при длительном введении извне глюко- и минералкортикоидов.

Относительное увеличение натрия в плазме крови наблюдается при обезвоживании.

Истинная гипернатремия ведет к гипергидратации и развитию отеков.

**Нарушение обмена калия.** 98 % калия находится внутриклеточно и только 2 % во внеклеточной жидкости. В норме в плазме крови человека содержится 3,8—5,1 мэкв/л калия. Суточный баланс калия у человека (А.У. Уилкинсон) представлен в таблице 12.18. Изменения концентрации калия ниже 3,5 и выше 7 мэкв/л считаются патологическими и обозначаются как гипо- и гиперкалиемия.

Таблица 12.18

*Суточный баланс калия*

Поглощается с обычной пищей 2-3 г (52-78 мэкв)
Выделяется с мочой 2-3 г (52-78 мэкв)
Секретируется и реабсорбируется в пищеварительном тракте – 2-5 г (52-130 мэкв)
Потери с потом - следы
Потери с калом- 10 мэкв

Важное значение в регуляции количества калия в организме принадлежит почкам. Контроль этого процесса осуществляется альдостероном и, частично, глюкокортикоидами. Между рН крови и содержанием калия в плазме существует обратная зависимость, т.е. при ацидозе ионы калия выходят из клеток на обмен на ионы водорода и натрия, обратные изменения наблюдаются при алкалозе. Установлено, что при выходе из клетки трех ионов калия внутрь клетки поступает два иона натрия и один ион водорода. При потере 25 % калия и воды функция клеток нарушается. Известно, что при любых экстремальных воздействиях, при голодании калий выходит из клеток в интерстициальное пространство. Кроме того, большое количество калия освобождается при катаболизме белков. Поэтому за счет эффектов альдостерона и кортизона включается почечный механизм, и калий интенсивно секретируется в просвет дистальных канальцев и выделяется в большом количестве с мочой.

Гипокалиемия наблюдается при избыточной продукции или введении извне альдостерона, глюкокортикоидов, обуславливающих избыточную секрецию калия в почках. Уменьшение калия имеет место также при внутривенном введении растворов, недостаточном поступлении калия в организм с пищей. В этих условиях, учитывая, что экскреция калия происходит постоянно, формируется гипокалиемия. Потеря калия происходит также с секретами желудочно-кишечного тракта при рвоте или поносах.

При дефиците калия нарушается функция нервной системы, что проявляется в виде сонливости, быстрой утомляемости, замедленной и невнятной речи. Снижается возбудимость мышц, ухудшается моторика желудочно-кишечного тракта. Снижается системное артериальное давление, урежается пульс. На ЭКГ выявляется замедление проводимости, снижение вольтажа всех зубцов, увеличение интервала PQ, смещение сегмента Т ниже изоэлектрической линии. Важной компенсаторной реакцией, направленной на поддержание постоянства калия в плазме крови и клетках является ограничение экскреции его с мочой.

Основными причинами гиперкалиемии являются распад белка при голодании, травме, уменьшении объема циркулирующей крови, обезвоживание и, особенно, нарушение секреции  $K^+$  в условиях олиго- и анурии (острая почечная недостаточность), избыточное введение калия в виде растворов. Гиперкалиемия характеризуется мышечной слабостью, гипотензией, брадикардией, которая может привести к остановке сердца. На ЭКГ обнаруживается высокий и острый зубец Т, уширение комплекса QRS, уплощение и исчезновение зубца Р.

**Нарушение обмена магния.** Магний выполняет важную роль в активации многих ферментных процессов, в проведении возбуждения по нервным волокнам, в мышечном сокращении. По данным А.У. Уилкинсона (1974), у взрослого человека весом 70 кг содержится около 2000 мэкв магния, в то время как калия 3400 мэкв, а натрия 3900 мэкв. Около 50 % магния находится в костях, столько же — в клетках других тканей. Во внеклеточной жидкости его менее 1 %.

У взрослых в плазме крови содержится 1,7—2,8 мг % магния. Основная масса его (около 60 %) находится в ионизированной форме.

Магний, как и калий, является важнейшим внутриклеточным элементом. В обмене магния принимают участие почки и кишечник. В кишечнике осуществляется абсорбция, а в почках постоянная его секреция. Между обменом магния, калия и кальция существует очень тесная связь.

Полагают, что костная ткань служит источником магния, легко мобилизуемого в случае дефицита его в клетках мягких тканей, причем процесс мобилизации магния из костей происходит быстрее, чем восполнение его извне. При дефиците магния нарушается и баланс кальция.

Дефицит магния наблюдается при голодании и уменьшении его абсорбции, при потере с секретами желудочно-кишечного тракта в результате свищей, диареи, резекции, а также усиленной его секреции после введения в организм лактата натрия. Определение симптоматики дефицита магния очень затруднительно, но известно, что сочетание недостаточности магния, калия и кальция характеризуется слабостью и апатией.

Увеличение магния в организме наблюдается в результате нарушения его секреции в почках и усиления распада клеток при хронической почечной недостаточности, диабете, гипотиреозе. Увеличение концентрации магния свыше 3—8 мэкв/л сопровождается гипотензией, сонливостью, угнетением дыхания, отсутствием сухожильных рефлексов.

**Нарушение водного баланса.** Водный баланс в организме зависит от поступления и выведения воды из организма. Потеря воды, особенно в условиях патологии, может значительно колебаться. Нарушения водного обмена тесно взаимосвязаны с электролитным балансом и проявляются в дегидратации (обезвоживании) и гидратации (увеличении воды в организме), крайним выражением которой является отек.

Отек (oedema) характеризуется избыточным накоплением жидкости в тканях организма и серозных полостях. Отек, таким образом, сопровождается гипергидратацией межклеточных пространств с одновременным нарушением электролитного баланса в клетках и их гипер- или гипогидратацией. Задержка воды обусловлена накоплением в организме натрия основного осмотического катиона.



## **Основные общие механизмы, обеспечивающие формирование отеков**

При отеке в результате нарушений водно-электролитного обмена в тканях может скапливаться огромное количество жидкости. В этом процессе принимает участие ряд механизмов:

**1. Увеличение гидростатического давления** обусловлено чаще всего нарушением венозного оттока (при сердечной недостаточности, портальной гипертензии, тромбозах), гипертензией малого круга кровообращения. Важным фактором формирования отека является затруднение или блокада лимфатических путей оттока жидкости, например, при сдавлении их рубцами, закупорке паразитами, сердечной недостаточности. При этом, выпотевание жидкости в интерстициальное пространство преобладает над ее оттоком в лимфу и в кровь. Особенностью лимфатических отеков является накопление в тканях отечной жидкости, богатой белком. Даже у здоровых людей при длительном стоянии на ногах вследствие увеличения гидростатического давления возникают отеки стоп.

При увеличении гидростатического давления выпотевание жидкости идет преимущественно за счет нарастания эффективного фильтрационного давления (рис. 12.3).

**2. Повышение проницаемости сосудов** происходит за счет образующихся в организме биологически активных веществ (гистамин, серотонин, кинины, простагландины), а также в результате действия на организм ядов змей, насекомых, отравляющих веществ. Повреждение капиллярной мембраны даже в условиях нормального гидростатического и онкотического давления вызывает значительную диффузию воды, электролитов и белков ткани.

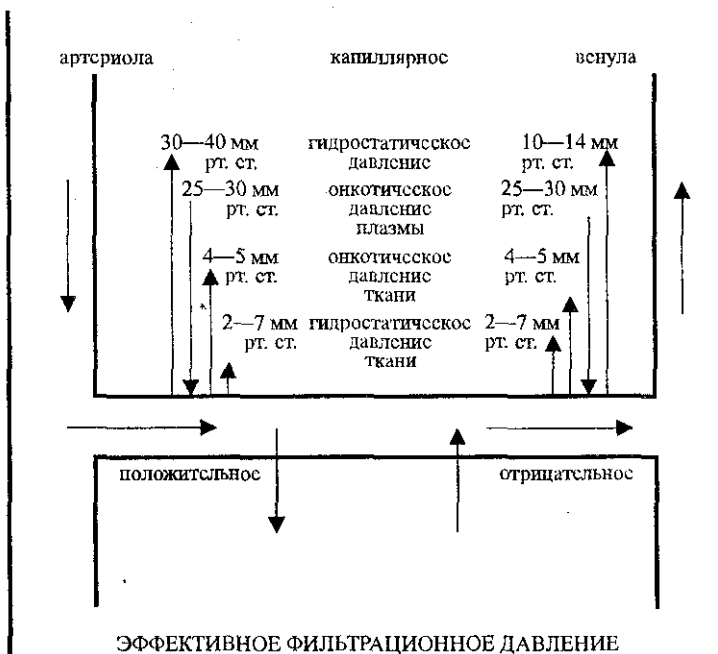


Рис. 12.3 Формирование эффективного фильтрационного давления

**3. Уменьшение онкотического давления плазмы крови** обусловлено уменьшением количества белков, преимущественно альбуминов, которые обладают в 2-4 раза большей онкотической активностью, чем глобулины.

Гипопротеинемия ниже 5г % ведет к диффузии воды за пределы сосудистого русла и развитию гипонкотического отека. Основу этого явления составляет увеличение эффективного фильтрационного давления в капиллярах.

Три основные группы причин вызывают гипопротеинемию:

- нарушение синтеза и усиление распада белка (при голодании, сердечной недостаточности, поражении печени). Такие отеки, формирующиеся при голодании, получили название голодных отеков;
- значительные потери белка также ведут к гипопротеинемии. Это наблюдается при нефротическом синдроме, при обширных ожогах, абсцессах;
- введение с лечебной целью большого количества жидкости.

**4. Исключительно важным механизмом формирования отека является задержка натрия в организме.** Этому способствует поражение почек и нарушение его выведения с мочой. В регуляции натриевого обмена важное значение принадлежит альдостерону и глюкокортикои-

дам. По способности задерживать натрий за счет реабсорбции в дистальных канальцах почек альдостерон в 25-30 раз сильнее ДОКс и более чем в 300 раз активнее кортизола. Однако, учитывая, что кортизола образуется в 60 раз больше, чем альдостерона, минерал кортикоидные эффекты кортизола весьма значительные и не учитывать их нельзя (А.Х. Бабаева с соавт.).

**5. Влияние антидиуретического гормона.** Антидиуретический гормон выполняет ведущую роль в регуляции проницаемости дистальных отделов почечных канальцев для воды и транспорта натрия. Механизм действия антидиуретического гормона сложен. Его эффекты объясняются несколькими гипотезами. Считают, что под влиянием этого гормона увеличивается диаметр пор наружной мембраны клеток дистальных канальцев, через которые усиливается реабсорбция воды; по другим данным, АДГ стимулирует гиалуронидазу, вследствие чего происходит деполимеризация гиалуроновой кислоты межклеточного вещества, повышается проницаемость и по осмотическому градиенту всасывается вода. Натрийуретическое действие АДГ связывают с повышенным синтезом 3,5-АМФ. Диуретический и натрийуретический эффект АДГ проявляется только при участии гормонов гипофиза и надпочечников, ибо при гипофизэктомии эффекты АДГ ослабляются.

Антидиуретический и натрийуретический эффекты не являются неразрывно связанными, ибо при длительном введении вазопрессина антидиуретический эффект продолжается многие часы, а выделение с мочой натрия (натрийурез) более кратковременен (З.И. Гершкович).

Высказывается мнение, что натрийурез вызывается угнетением продукции минералкортикоидов и обусловлен задержкой воды в тканях.

В условиях патологии увеличение эффектов АДГ может быть вызвано усиленным образованием его в задней доле гипофиза или гипоталамусе при развитии опухоли, нарушении метаболизма АДГ при недостаточности печени. В формировании отеков различного происхождения принимают участие все вышеперечисленные механизмы. Общие механизмы отека представлены на рисунке 12.4.

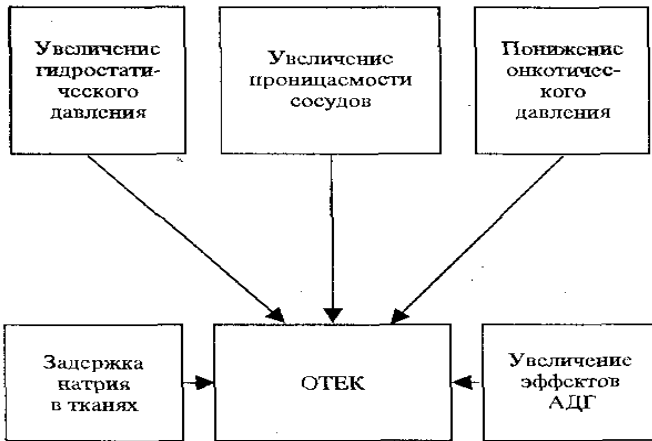


Рис. 12.4 Общие механизмы развития отека

**Дегидратация** - явление, характеризующееся недостатком воды в организме. **Выделяют два типа дегидратации (Керпель-Фронцус):**

**1. Потеря воды без эквивалентного количества катионов.** Это сопровождается жаждой и перераспределением воды из клеток в интерстициальное пространство.

**2. Потеря натрия.** Компенсация воды и натрия происходит из экстрацеллюлярной жидкости. Характерным является нарушение кровообращения без развития жажды.

При дегидратации, вызванной полным голоданием, у людей снижается масса тела, уменьшается диурез до 600 мл/сутки, повышается удельный вес мочи до 1,036. Концентрация натрия и объем эритроцитов не изменяются. Одновременно возникает сухость слизистой оболочки рта, жажда, а в крови нарастает остаточный азот (А.У. Уилкинсон).

Уилкинсон А.У. предлагает классифицировать дегидратации на водную и солевую. Истинное «водное истощение, первичная или простая дегидратация» обусловлена недостатком воды и калия, в результате чего изменяется объем внутриклеточной жидкости, и характеризуется жаждой и олигурией. В этом случае первоначально повышается осмотическое давление интерстициальной жидкости, и поэтому вода переходит из клеток во внеклеточное пространство. В связи с развивающейся олигурией количество натрия поддерживается на стабильном уровне, а калий продолжает секретироваться в дистальных канальцах и выделяться с мочой.

Истинное «солевое истощение», вторичная или внеклеточная дегидратация связана, главным образом, с недостатком натрия и воды. В этом случае уменьшается объем плазмы и интерстициальной жидкости и увеличивается гематокрит. Поэтому основным проявлением является нарушение кровообращения.

**Ионный состав секретов пищеварительного тракта и плазмы  
(по А.У. Уилкинсону)**

Секрет	Концентрация (в мэкв/л)				Выделение за сутки (в мл)
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
Слюна	15	40	—	—	1500
Желудочный	50	10	50	—	2500
Кишечный	140	10	100	25	3000
Желчь	140	5	100	30	500
Панкреатический	140	5	70	70	70
Плазма	140	5	103	25	—

Наиболее серьезные потери натрия встречаются в хирургической практике и обусловлены потерей желудочно-кишечного секрета через обширные раневые поверхности. Состав секретов пищеварительного тракта приведен в таблице 12.19.

Основными причинами солевой дегидратации являются потеря натрия с отсасываемым из желудка секретом (например, у оперированных больных), рвота, желудочно-кишечный свищ, непроходимость кишечника. Потеря натрия может привести к критическому снижению объема внеклеточной жидкости и плазмы и нарушению кровообращения, сопровождающегося гипотензией и уменьшением клубочковой фильтрации.

При дегидратации, вызванной как дефицитом воды, так и потерей натрия, нормализация водно-электролитного баланса достигается одновременным введением натрия и воды.

### ГЛАВА 13. БОЛЬ

**Боль** - это типовой, выработанный в ходе эволюции патологический процесс, возникающий при действии на организм повреждающих (ноцицептивных) факторов или ослаблении противоболевой системы и характеризующийся перцепцией, активацией вегетативных, эмоциональных, поведенческих, двигательных, антиноцицептивных реакций, направленных на защиту организма от повреждения и устранение боли.

#### Этиология боли

Крайне важным для врача является установление причины боли, ибо наличие последней есть сигнал неблагополучия в организме. Боль, как правило, является симптомом какого-либо патологического процесса (воспаления, опухоли, рубцового раздражения или, как при головной боли, следствием утомления, сосудистого спазма, менингита, кровоизлияния). Все факторы, формирующие боль, получили название ноцицептивных или аллогенных. Их основной особенностью является способность вызывать повреждение ткани.

Они подразделяются на внешние (механические, химические, температурные, световые, звуковые и др.) и внутренние (субстанция Р, гистамин, серотонин, ацетилхолин, брадикинин, изменение концентрации ионов калия, водорода).

Раздражитель, вызывающий соответствующее чувство (модальность), может быть болевым только при достижении пороговой силы, способной вызвать повреждение, ибо только в этом случае возбуждаются болевые рецепторы и нервные проводники, имеющие высокий порог чувствительности. Отсюда становится понятным, почему боль рассматривают как сигнал неблагополучия (повреждения в организме).

Исходя из этого, причиной боли может быть раздражение рецепторов, формирующих 5 основных чувств (осязание, обоняние, вкус, слух, зрение), под влиянием механических, физических, химических раздражителей, действия звука, света и т.д. Механические ноцицептивные раздражители - это удар, разрез, сдавление, сокращение или растяжение любого участка тела, например, мышцы, кишечника, мочевого пузыря, плевры и т.д.

Физическими ноцицептивными факторами могут быть тепло (свыше 40°C), холод (ниже 10°C), влияние волн различной длины (действие света, звука), барометрическое давление.

В качестве химических аллогенов могут выступать кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, многие другие соли, в том числе хлористый калий, а также такие вещества как субстанция P, гистамин, серотонин, кинины (самый сильный болевой фактор, образующийся в организме - брадикинин), простагландины, вещества, раздражающие вкусовые рецепторы.

Очень важной причиной боли является гипоксия (например, при ишемии или инфаркте миокарда, рефлекторном спазме сосудов и т.д.). Обязательным условием нормального восприятия факторов среды является равновесие, которое имеется между болевой и противоболевой системой (аналгетической). Поэтому нередко причиной боли (особенно хронической) является нарушение противоболевой системы. Примером такой боли является боль при поражении на уровне заднего рога и других центральных противоболевых образований. Исследованиями Г.Н. Крыжановского в эксперименте получены боли центрального происхождения путем введения столбнячного токсина в задний рог спинного мозга или в зрительный бугор. В этих случаях нарушается тормозное влияние противоболевой системы на болевые пути, и у экспериментальных животных возникает хроническая боль. Такой же болевой эффект наблюдается при повреждении зрительного бугра и второй соматосенсорной области коры. Причем, боли, как правило, носят тяжелый характер, а при поражении второй соматосенсорной области коры формируется явление гиперпатии, когда даже тактильное раздражение вызывает боль.

В формировании болевого ощущения имеет важное значение соотношение между болевой системой и афферентацией, поступающей в спинной и головной мозг по нервным волокнам в результате раздражения проприорецепторов, тактильных, обонятельных, слуховых, зрительных рецепторов. Дефицит этой информации, вероятно, уменьшает образование энкефалинов, эндорфинов и, таким образом, облегчается проведение ноцицептивной информации и формирование боли. Именно так, вероятно, формируются фантомные боли, каузалгии, боли при деафферентации.

Блокада опиатных рецепторов налаксоном или разрушение опиатных структур ведет к состоянию гипералгезии, что связано со снижением порога боли. Наконец, важным этиологическим фактором боли является дефицит наркотика или эндогенных опиоидов. В результате этого у наркомана в состоянии абстиненции возникает симптомокомплекс с резко выраженным болевым синдромом.

Аналогичная причина боли может возникать в состоянии депрессии (при маниакально-депрессивном психозе). В этом случае, вероятно, имеет место ослабление функций различных звеньев антиноцицептивной системы. Важной причиной боли является стресс, который может быть вызван эмоциональным напряжением; особенно важна эта причина для возникновения головной боли.

В клинических условиях самыми частыми причинами боли являются травма, воспаление или повреждение различных отделов нервной системы. Наиболее часто больной приходит к врачу по поводу боли в области сердца, головной боли, невралгии, миозита, шейных и поясничных радикулитов, болей в суставах, метастазов рака, фантомных болей.

### Классификация боли

В основу классификации боли положен ряд параметров: течение, характер, интенсивность, продолжительность, локализация.

**По течению выделяют острую и хроническую (постоянную) боль.** В клинике острая боль - это преходящая боль, которая сигнализирует о повреждении ткани. Острая боль также классифицируется на первичную острую локализованную (дискриминационную) и вторичную нелокализованную (гиперпатическую). Например, при уколе, разрезе, действии тока животное или человек определяют вначале место повреждения и боли (локализованная боль), а в последующем выделяется большое количество химических веществ типа субстанции P, гистамина, серотонина, кининов, простагландинов, меняется ионный состав и pH среды, с помощью которых формируется жгучая нелокализованная боль. Различия между первичной и вторичной болью представлены в таблице 13.1.

Таблица 13.1

*Различия между первичной и вторичной болью*  
(D. Bowsher)

	<b>Первичная боль (быстрая)</b>	<b>Вторичная боль (медленная)</b>
Адекватный стимул	Укол, повышенная температура	Повреждение ткани
Сенсорные единицы	A-дельта волокна, механические и механотермические ноцицепторы	Полимодальные ноцицепторы + C-волокна
Распределение	Поверхность тела, включая область рта и ануса	Большинство тканей поверхностных и глубоких
Рефлекторная реакция	Фазическое (стадийное) мышечное сокращение — отдергивание	Тоническое мышечное сокращение — спазм, ригидность, иммобилизация
Эффект морфина (терапевтическая доза)	Действия нет или слабое	Подавление

Хроническая боль (синонимами ее является патологическая боль, хронические болевые синдромы, длительная боль) длится часы, дни, недели. В эксперименте она может моделироваться через вживленные электроды.

**По локализации** выделяют кожные, головные, лицевые, сердечные, печеночные, желудочные, кишечные, почечные, плевральные, маточные, суставные, глазные, поясничные, фантомные, таламические боли. В соответствии с классификацией рецепторов выделяют поверхностную (экстероцептивную), глубокую (проприоцептивную) и висцеральную (интероцептивную) боль.

Кроме того, **различают боли соматические** (при патологических процессах в коже, подкожной клетчатке, внутренних органах, мышцах, костях, суставах), **невралгические** (обычно локализованные) **и вегетативные** (обычно диффузная). Возможны так называемые иррадиирующие боли. Например, в левую руку и лопатку при стенокардии, в правое плечо при воспалении желчного пузыря, в мошонку и бедро при почечной колике; опоясывающие боли при панкреатите. По характеру боли различают приступообразные, постоянные, молниеносные, продолжительные, локализованные, размытые, иррадиирующие, отраженные, перемежающиеся. По своему качеству и субъективным ощущениям они могут быть кратковременными, длительными, тупыми, колющими, стреляющими, пульсирующими, жгучими, дергающими, давящими, сжимающими, рвущими, параксизмальными, непереносимыми.

Среди особенно тяжело протекающих болей, часто непереносимых, выделяют боли при метастазах рака, особенно в кости, фантомные боли, каузалгия (повреждение периферических нервов, корешков, чувствительных черепных нервов, области зрительного бугра).

**Фантомные боли** возникают в ампутированных конечностях, а каузалгия (kausis - *жжение*, algos - *боль*) - в результате длительного раздражения или повреждения нерва или спинномозгового корешка. При этом возникает жгучая, мучительная, трудно переносимая боль даже при контакте с бельем.

## Патогенез боли

**Формирование боли** - это рефлекторный процесс и как при любом виде чувствительности в ее возникновении принимают участие рецепторы, нервные проводники (А - дельта, С - волокна) и нейроны, расположенные в спинномозговом ганглии, заднем роге спинного мозга и в зрительном бугре. Следующие особенности характерны для болевых рецепторов: они возбуждаются только при повреждении клеток, не адаптируются, но чувствительность их может повышаться (сенситизация).

### Теории происхождения боли.

Для объяснения происхождения боли к настоящему времени предложено несколько теорий. В конце XIX века практически одновременно появились взаимоисключающие теории механизма боли: «теория специфичности» Фрея и «теория интенсивности» Гольдшейдера.

Согласно **«теории специфичности»** боль возникает в результате возбуждения специальных болевых рецепторов (ноцицепторов) раздражением, сила которого превышает порог. Эта теория предполагает наличие проводящих болевых путей и центральных их образований. Благодаря этому боль и расценивается как специфическое чувство.

По **«теории интенсивности»** формирование боли связано с раздражением рецепторов и нервных проводников, ответственных за формирование основных чувств (зрения, слуха, вкуса, обоняния, осязания), любым раздражителем, сила которого превышает определенный порог.



Поэтому появление боли в результате избытка стимуляции стало основой «теории интенсивности».

Наибольшее распространение в мире получила теория Р. Мельзак и П. Уолла, получившая название *теории входных ворот* (воротной теории). Она была предложена ими в 1965 году и заключается в том, что желатинозная субстанция заднего рога (II и III пластины) обеспечивает контроль поступающих в спинной мозг афферентных импульсов. Отсюда она выступает в роли ворот, почему теория и получила свое название.

По современным представлениям «открытие ворот» связано с образованием субстанции Р и облегчением проведения болевых импульсов в мозг с формированием ощущения боли. По мнению авторов этой теории, соотношение афферентации, поступающей в спинной мозг по толстым миелиновым А-волокам, и болевой импульсации по А-дельта и С-волокам играет решающую роль, как в формировании боли, так и нормального восприятия окружающего мира.

Большой интерес представляет *теория происхождения хронических болей*, которая была сформулирована Г.Н. Крыжановским и заключается в том, что хроническая боль возникает в результате подавления тормозных механизмов, особенно на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса.

Как уже говорилось ранее, в формировании острой боли выделяют первичное быстрое, локализованное болевое ощущение, и такая боль получила название эпикритической. Эта быстрая локализованная первичная или эпикритическая боль является эволюционно более молодой, и ее формирование связывают с передачей ноцицептивной информации по миелиновым волокнам группы А-дельта с участием неоспиноталамического тракта. В последующем на смену острой боли приходит тупое вторичное нелокализованное диффузное чувство боли, получившее название протопатической боли. Ее формирование произошло на более ранних этапах развития и связано с образованием медиаторов боли и медленной передачей болевой информации по безмиелиновым волокнам группы С, преимущественно по палеоспиноталамическому тракту. В классическом виде эпикритическая и далее протопатическая боль наблюдается при уколе, ожоге, разрезе. При анализе болей различной локализации отмечено, что внутренние органы очень скудно снабжены ноцицепторами. Они реагируют только на растяжение или сокращение соответствующих органов или их сосудов и не дают болевого эффекта при уколах, разрезах (сердце, печень, почки, селезенка, яичники, плевра, перикард, брыжейка, мочевого пузыря). Висцеральные боли характеризуются как протопатические. Они более диффузны, носят аффективный характер и легко провоцируются дополнительными воздействиями. Как показали исследования Г.Н. Крыжановского, соматические боли при блокаде тормозных синапсов также носят протопатический характер.

На рис.13.1 представлен патогенез острой боли. Ее возникновение связано с активацией ноцицепторов и передачей болевой информации по специфическим чувствительным нервным волокнам и существенной интеграцией болевой информации на уровне спинного мозга, ретикулярной формации среднего мозга, таламуса, а также соматосенсорной области коры и лимбических образований переднего мозга. При действии на ноцицепторы болевых раздражителей возникает их деполяризация, и импульсы, в первую очередь, поступают по быстропроводящим волокнам группы А-дельта с последующей активацией безмиелиновых С-волокон. Передача импульсов осуществляется с помощью медиатора боли — субстанции Р, которая, высвобождаясь из пузырьков в области ноцицепторов, вызывает дополнительное возбуждение, с резким увели-

чением притока в мозг болевой информации, что неразрывно связано с другими биохимическими изменениями (гистамин, ацетилхолин, серотонин, кинины, простагландины, изменение рН) и приводит к смене острой локализованной боли на разлитую- протопатическую. (Рис 13.1)

Вещество Р выделяется не только в области рецепторов, но и в задних рогах спинного мозга, а также в местах переключения болевой информации (в верхней части мозгового ствола, среднего мозга, особенно в области сильвиевого водопровода). Причем, в вышеуказанных местах имеются вещества, оказывающие противоположное влияние на проведение боли, а, следовательно, и ее формирование. Так, субстанция Р, глутамат возбуждают ноцицептивные нейроны, а глицин, серотонин, норадреналин, дофамин, энкефалины, соматостатин, холецистокинин, нейро-тензин тормозят их активность. Ноцицептивная информация, поступившая в задние рога спинного мозга (преимущественно желатинозную субстанцию), проходит в головной мозг по восходящим ноцицептивным путям (спиноталамический тракт, спиноретикулярный и спиномезэнцефалический), которые находятся в антеролатеральном (переднебоковом) квадранте спинного мозга. Перерезкой его (хордотомия) можно добиться обезболивания, хотя у человека затем болевое чувство может восстановиться, что говорит об участии в передаче боли и других путей.

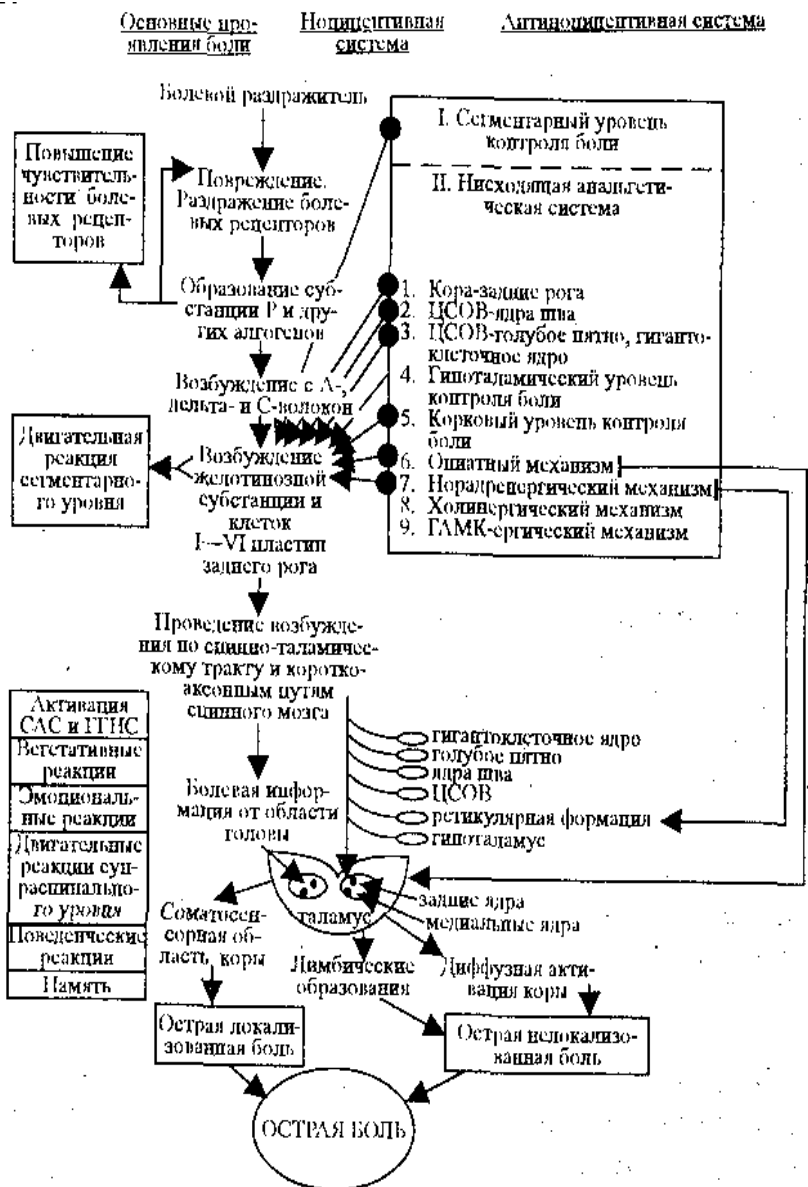


Рис. 13.1. Патогенез острой боли

Показано, что нейрохирургические перерезки медиальной части среднего мозга ослабляют боль, повреждение центрального серого околоводопроводного вещества вызывает гипeralгезию.

Болевая информация поступает и по спиноцervикальному тракту, который начинается от III, IV и V пластинок заднего рога спинного мозга и поступает в шейные ядра, а уже оттуда по аксонам этих ядер, которые перекрещиваются, поступает к медиальным лемнискам.

Таким образом, в головном мозге вся болевая информация поступает в верхнюю часть мозгового ствола, среднего мозга, особенно сильвиевого водопровода, где обнаружено большое количество субстанции P и эндорфинов. Благодаря этому именно в этих образованиях осуществляется регуляция (фильтр) поступления болевой информации.

Ноцицептивная информация проходит и через гипоталамус, включая его в патогенетическое звено боли. Мы уже знаем, что гипоталамусу принадлежит большая роль в синтезе и секреции энкефалинов и эндорфинов, а также в усилении образования гипофизом тропных гормонов и беталипотропина, из которого и образуются эндогенные опиаты гормонального происхождения; кроме того, активируется и симпатoadреналовая система. Важную роль в формировании боли играет зрительный бугор (его вентропостеролатеральное и вентропостеромедиальное ядро, медиальный таламус, задняя группа ядер таламуса), который связан с соматосенсорной областью коры, лимбическими образованиями, двигательной и другими областями коры. Именно с участием этих структур и происходит формирование ощущения острой боли.

Учитывая, что формирование боли обязательно сопровождается активацией антиноцицептивной системы, важно хотя бы вкратце рассмотреть, с помощью чего уменьшается и полностью исчезает боль (рис. 13.2). Это прежде всего информация, которая поступает по толстым миелиновым волокнам и на уровне задних рогов спинного мозга усиливает образование энкефалинов, за счет которых на сегментарном уровне уменьшается образование субстанции P и передача болевых импульсов по спиноталамическому тракту. На уровне ствола мозга включается нисходящая аналитическая система — гигантоклеточное ядро — ядра шва, центральное серое около водопроводное вещество (ЦСОВ), которые посредством серотонин-, норадреналин-, энкефалинергических механизмов оказывают нисходящие влияния на задние рога и, таким образом, на болевую информацию. За счет возбуждения симпатoadреналовой системы и включения гемодинамических механизмов также тормозится передача болевой информации и это является важным фактором усиления образования эндогенных опиатов. Наконец, за счет возбуждения гипоталамуса и гипофиза активируется образование энкефалинов и эндорфинов, а также усиливается прямое влияние нейронов гипоталамуса на задние рога мозга. На всех релейных участках мозга (задние рога, ЦСОВ, таламус) имеется обилие опиатных рецепторов, с которыми соединяются эндогенные опиаты (энкефалины и эндорфины). Кроме того, у человека установлены и корковые влияния на все участки переключения болевой информации и двигательную активность.

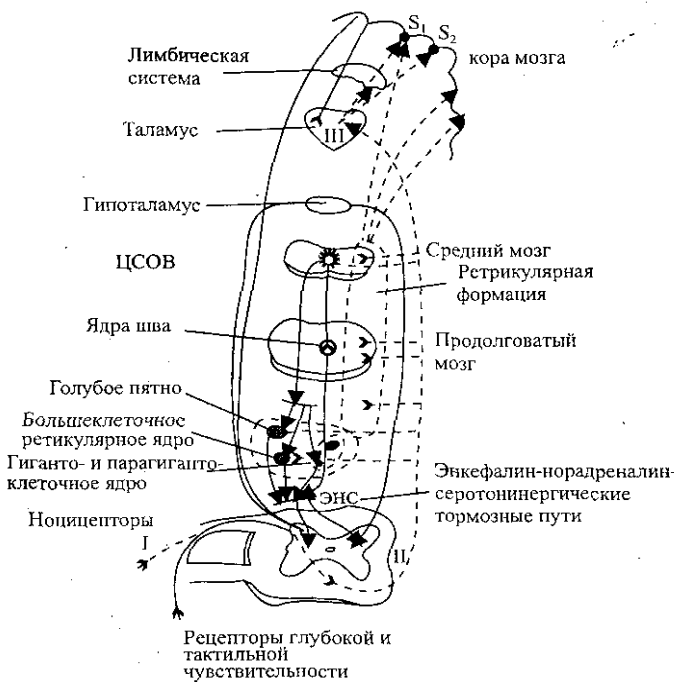


Рис. 13.2. Примерная схема нисходящих и других антиноцицептивных тормозных влияний  
 ————— нисходящие и другие тормозные пути  
 - - - - - болевые пути (I, II, III нейроны болевых путей)

Различные нарушения тканей, особенно нервной системы, могут вести к формированию хронической (патологической) боли. При длительном повреждении тканей (воспаление, переломы, аутоиммунные процессы, опухоли) формирование боли происходит так же, как и при острой, только постоянная болевая информация, вызывая резкую активацию гипоталамуса и гипофиза, симпато-адреналовой системы, лимбических образований мозга, сопровождается более сложными и продолжительными изменениями со стороны психики, поведения, эмоциональных проявлений, изменением отношения к окружающему миру, отличительной особенностью которого является «уход больного в боль». Если при острой боли мы наблюдаем нередко самопроизвольное ее купирование за счет активации антиноцицептивной системы, то при хронической за счет преобладания активности болевой системы над противоболевой спонтанное обезболивание не наблюдается.

В формировании хронической боли (например, при воспалении), вероятно, принимает участие повышение чувствительности рецепторов и, таким образом, снижение болевого порога, следствием которого яв-

ляется возникновение боли в ответ на неболевые воздействия (например, касание, легкое давление, движение).

Однако при повреждении различных отделов нервной системы механизмы хронической боли различны. Так, нарушения в области латерального таламуса, который включает вентропостеролатеральное ядро, вызывают синдром жгучей, нелокализованной боли с противоположной стороны с выраженными эмоциональными компонентами. Это объясняют тем, что приток афферентной информации не ограничивается, что и воспринимается как боль. Повреждение нисходящих анальгетических путей или спинного мозга на уровне задних рогов также является важным фактором формирования хронической боли.

Даже морфиновая анестезия зависит от целостности нисходящих анальгетических путей, ибо в условиях их повреждения морфин уменьшает свой анальгетический эффект. Однако при повреждении спинного мозга хроническую боль можно уменьшить активацией таламических проводящих путей, ответственных за контроль боли.

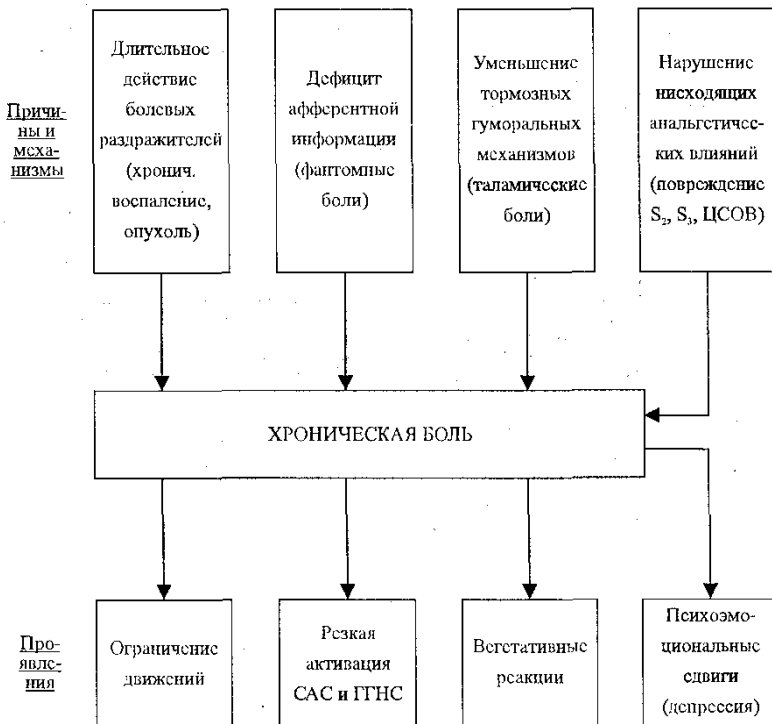


Рис. 13.3. Патогенез хронической боли

**Фантомные боли** (боли в ампутированных конечностях) связаны во многом с дефицитом афферентной информации, в результате чего в

соответствии с теорией Мельзака и Уолла тормозное влияние на уровне задних рогов спинного мозга снимается, и любая афферентация из области заднего рога воспринимается как болевая. В некоторых случаях хроническая боль может возникать без каких-либо внешних раздражений за счет того, что периферические афференты продолжают возбуждаться, как, например, при повреждении или регенерации нерва, когда возможен переход возбуждения с одного аксона на другой или возникновение спонтанного потенциала действия, распространяющегося в любом направлении. Электрофизиологически после деафферентации в первые месяцы обнаружены участки (преимущественно в области V пластинки, получающей суммарную соматосенсорную и ноцицептивную информацию) со спонтанной, нерегулированной гиперактивностью. Именно это и расценивают как важный механизм хронической деафферентационной боли.

Деафферентационная боль возникает вследствие потери или уменьшения афферентного притока, вследствие чего происходит перестройка центральных болевых путей. В эксперименте о боли свидетельствует то, что животные отгрызают деафферентированную конечность.

Патогенез хронической боли представлен на рис. 13.3.

Рассматривая механизмы боли, очень важно остановиться на особенностях формирования отраженной и проекционной боли.

Известно, что нередко поражение внутренних органов сопровождается болью в определенном участке кожи. Такая боль получила название **отраженной**. Ее возникновение связано с тем, что афференты внутренних органов и кожи связаны с одними и теми же нейронами заднего рога спинного мозга, которые дают начало спиноталамическому тракту. Поэтому афферентация от внутренних органов (при их поражении) повышает возбудимость и соответствующего дерматома, что воспринимается как боль в этом участке кожи. Кроме того, это облегчает передачу афферентации из соответствующего участка кожи (дерматома), что обеспечивает его повышенную чувствительность (гиперестезию) (рис. 13.4).

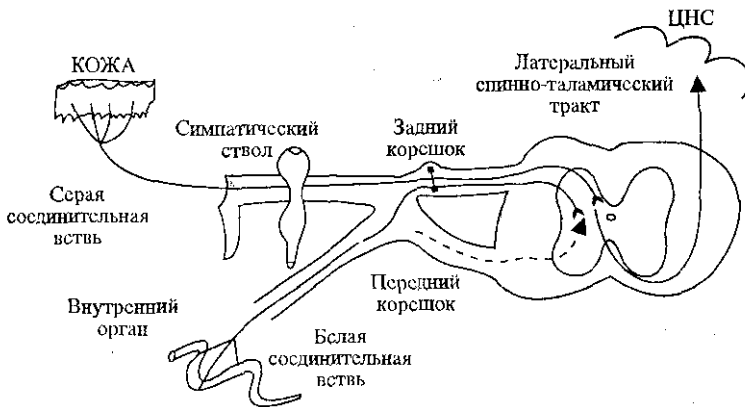


Рис. 13.4. Схема отраженной боли (Р. Шмидт)

**Проекционная боль** возникает при сдавлении, повреждении нерва (например, при травме лучевого нерва, сдавлении задних спинномозговых корешков). В этом случае боль возникает в области иннервации чувствительного нерва и связана с распространением возбуждения, как в ЦНС, так и на периферию, в зону иннервации (рис. 13.5).

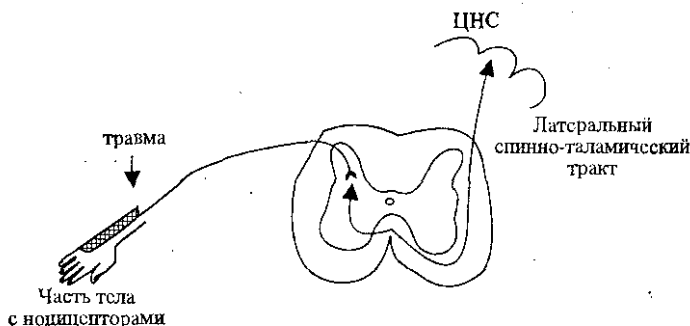


Рис. 13.5. Схема возникновения проекционной боли (Р. Шмидт)

Любая боль является сильным стрессовым фактором и вследствие этого сопровождается формированием в организме изменений со стороны органов и систем, характерных для стресса (см. раздел «Патологическая физиология стресса»).

### Биологическое значение боли

Биологическое значение боли неоднозначно. Если рассматривать ее с эволюционных позиций, то боль выполняет роль сигнала об угрозе или о возникновении повреждения тканей, хотя, как известно, ряд заболеваний вначале может протекать бессимптомно (опухоль, кариес, парадонтоз, поражение печени, почек, сердца, мозга и др.). Боль, являясь сигналом опасности, заставляет больного обратиться к врачу и нередко является важным признаком постановки диагноза.

Защитное значение боли определяли еще древние греки, называя ее «сторожевым псом здоровья». Ярким доказательством этого является отсутствие боли при ряде злокачественных опухолей, в результате чего больной нередко обращается к врачу с далеко зашедшим процессом, когда практически радикальное лечение невозможно.

Боль обычно характеризуется эмоциональным компонентом, с помощью которого формируется аффективная (эмоциональная) реакция организма в виде нападения или бегства, крика и др. В то же время возникновение боли является важным фактором исключения повреждающего фактора и, самое главное, организации защитных процессов организма за счет ухода от повреждающего фактора, изменения нервной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, антиноцицептивной систем, метаболизма, иммунитета, фагоцитоза и т.д.

Таким образом, боль свидетельствует, с одной стороны, о наличии повреждения, а с другой стороны, о включении защитных и репаративных процессов, являющихся основой для ее нивелирования и ис-



чезновения. Полагают, что пока патогенное воздействие или патологический процесс ограничены, нервная, эндокринная, антиноцицептивная системы обеспечивают адаптацию, и болевое ощущение не возникает, но как только воздействие на организм превышает определенный предел (а этим пределом является, вероятно, повреждение тканей), возникает боль, что является сигналом для мобилизации нервных, сердечно-сосудистых, метаболических, антиноцицептивных механизмов. В последнее время показана большая роль в защитных реакциях организма опиоидных пептидов, которые оказывают выраженный стимулирующий эффект на такие показатели гуморального и клеточного иммунитета, как антителообразование, миграционную способность лейкоцитов, что рассматривают как эволюционно выработанный механизм защиты при ряде экстремальных состояний, в том числе, и боли.

При хронической боли больной все внимание, все свои помыслы сосредотачивает на боли, уходит в себя, резко ограничивает свои интересы, изменяет поведение. Таким образом, хроническая боль снижает сопротивляемость организма, истощает его силы, дезорганизует центральные механизмы жизненных функций. Человек перестает получать удовольствие от жизни, становится психически неполноценным, гомеостаз его резко нарушается.

Поэтому самая главная задача врача заключается в том, чтобы уменьшить или полностью снять болевое ощущение у человека, облегчить, таким образом, его страдания. Различия проявлений острой и хронической боли можно бы свести к следующим основным положениям:

1. При хронической боли автономные рефлекторные реакции постепенно уменьшаются и, в конечном счете, исчезают, а преобладают вегетативные расстройства.

2. При хронической боли, как правило, не бывает самопроизвольного купирования боли и для ее нивелирования требуется вмешательство врача.

3. Если острая боль выполняет важнейшую защитную функцию, то хроническая вызывает сложные и длительные расстройства в организме.

4. Кроме страха, характерного для острой и хронической боли, для последней свойственны также депрессия, ипохондрия, безнадежность, отчаяние, устранение больного от социально-полезной деятельности, а в тяжелых случаях у больных появляются суицидальные идеи и даже попытки их реализации.

## ГЛАВА 14. ШОК

Шок («shock» — удар, сотрясение) — «типовой патологический процесс, возникающий при действии на организм экстремальных факторов внешней или внутренней среды, которые, наряду с первичными повреждением вызывают чрезмерные и неадекватные реакции адаптивных систем, особенно симпато-адреналовой, стойкие нарушения нейро-эндокринной регуляции гомеостаза, особенно гемодинамики, микроциркуляции, кислородного режима организма и обмена веществ» (В.К. Кулагин).

Шок как понятие было введено в медицинскую литературу в XVI веке. Наиболее часто, особенно в период войн, врачи того времени наблюдали травматический шок. Классическую картину торпидной фазы травматического шока описал Н.И. Пирогов: «С бессильно по-

виснувшими конечностями лежит пострадавший. Он не движется, не кричит, не жалуется, ни в чем не принимает участия, ничего не требует; тело его холодное, лицо бледное, как у трупа, взгляд неподвижен и устремлен вдаль, едва уловим нитевидный пульс. На вопросы или ничего не отвечает, или едва уловимо шепчет, как будто себе».

Большой вклад в изучение роли нервной системы в формировании шока внесли И.Р. Петров, А.Н. Гордиенко и их ученики. Им были разработаны и внедрены в клиническую практику противошоковые мероприятия. Так, например, еще в период Великой Отечественной войны А.Н. Гордиенко была разработана смесь № 3 для лечения травматического шока. Н.А. Федоров и сотрудники предложили белковый кровезаменитель для лечения раненых. В.А. Неговским в период Великой Отечественной войны был разработан и широко внедрен метод восстановления функций умирающего организма, что в последующем стало основой новой науки — реаниматологии.

На современном этапе в изучении проблемы шока имеются существенные различия в понимании пусковых механизмов шока отечественными и зарубежными исследователями. Отечественные ученые рассматривают формирование шока как следствие реакции целостного организма с первоначальными нарушениями нервной и эндокринной систем и последующими гемодинамическими и метаболическими нарушениями. Зарубежные же исследователи основное внимание уделяют периферическим расстройствам, особенно гемодинамики и микроциркуляции, что, безусловно, имеет место при любом виде шока. Подобные представления являются не совсем точными и подвергнуты справедливой критике патофизиологами. Наиболее полно эти воззрения представлены в следующем высказывании В.К. Кулагина: «Расстройства кровообращения при шоке, которые поддаются наблюдению и измерению, гипнотизируют мышление ученых, и поэтому из их поля зрения выпадают, возможно, не менее важные прямые влияния нервной системы через медиаторы, которые выделяются многочисленными нервными окончаниями...».

Шок характеризует остро наступающее снижение системного артериального давления и нарушение кровообращения в различных органах. В клинике у больного при шоке врач может наблюдать следующие характерные проявления: снижение системного артериального давления и его амплитуды; холодную, влажную, бледно-цианотическую окраску кожи, свидетельствующую о резком нарушении микроциркуляции; в зависимости от фазы шока — беспокойство, резкое возбуждение (в эректильную фазу шока) и заторможенность, затемненное сознание (в торпидную фазу шока); тахикардию, олигурию, нарушение дыхания в виде диспноэ, возможен ацидоз (табл. 14.1).

Таблица 14.1

**Основные клинико-лабораторные проявления эректильной и торпидной стадий шока**

Показатель	Эректильная стадия	Торпидная стадия
АД	повышение	снижение
Окраска кожи	бледная	бледная с синюшным оттенком
Пульс	учащен	учащен
Состояние ЦНС	возбуждение	торможение
Зрачки	расширение	
Температура кожи	не изменена	снижена
Выделение мочи	олигурия	олиго-анурия
Частота дыхания	увеличена	увеличена
Ацидоз	нет	есть
Уменьшение секреции и моторики ЖКТ	есть	есть

### Этиология шока

Существует много классификаций, в основу которых положены различные принципы (этиологии, патогенеза). В целом по этиологическому принципу можно выделить следующие основные виды шока (табл. 14.2).

Таблица 14.2

### Этиология основных видов шока

Вид шока	Этиология
1. Травматический	Механическая травма
2. Геморрагический	Кровопотеря
3. Кардиогенный	Инфаркт миокарда
4. Ожоговый	Ожоги
5. Холодовой	Низкая температура
6. Анафилактический	Иммунологический конфликт
7. Септический	Эндотоксины

**1. Травматический и геморрагический шок.** Наблюдается при тяжелой механической травме, кровопотере, оперативных вмешательствах (при недостаточном наркозе). В клинической практике, как показывает опыт Великой Отечественной войны, врач чаще всего имеет дело с травматическим, геморрагическим шоком или их сочетанием. В мирное время эти виды шока также встречаются нередко при тяжелых травмах в результате несчастных случаев, автомобильных катастроф и т.д.

В эксперименте травматический шок воспроизводится, как правило, по методу Кеннона, а геморрагический путем кровопотери различной интенсивности.

**2. Кардиогенный шок** наблюдается при инфаркте миокарда или тяжелой и длительной стенокардии. Возникающие при этом ишемия и гипоксия миокарда являются причинами сильнейшего болевого синдрома и резкого снижения сократительной способности миокарда. Боли могут быть настолько сильными, что больной может сознательно замедлять дыхание, несмотря на предпринимаемые современные лечебные мероприятия. Летальность при кардиогенном шоке даже при современных методах лечения составляет 80-90% (Х.П.Шустер и соавт.). В эксперименте кардиогенный шок воспроизводится при моделировании тяжелого инфаркта миокарда.

**3. Шок при действии физических факторов** - высокой и низкой температуры (ожоговый и холодовой шок). Тепло и холод вызывают чрезвычайно сильное раздражение рецепторных образований нервной системы и афферентацию. Кроме того, характерны, особенно для ожогового шока, острая плазмопотеря и гемолиз эритроцитов. Очень часто формируется острая почечная недостаточность и развивается анурия. Развитие ожогового шока зависит от интенсивности теплового воздействия и величины обожженной поверхности. Шок возникает в 39% случаев, если ожог занимает 10% поверхности тела (Д.Г.Тагдиси).

**4. Анафилактический, гемотрансфузионный, анафилактоидный шок.** Основной причиной первых двух является иммунологический конфликт. Гемотрансфузионный шок связан с переливанием несовместимой крови. Анафилактическому шоку предшествует предварительная сенсibilизация организма аллергенами, что сопровождается иммунологическими сдвигами с преимущественным накоплением иммуноглобулинов Е, основной особенностью которых является повышенная фиксация на мембранах клеток. Шок возникает при повторном действии аллергена на такой сенсibilизированный организм. Наиболее часто анафилактический шок у человека развивается при повышенной чувствительности к лекарственным веществам-антибиотикам (пенициллин, стрептомицин), витаминам, новокаину. Описаны случаи анафилактического шока при интраназальной вакцинации против гриппа.

Наибольшая возможность развития шока наблюдается при парентеральном и ингаляционном пути проникновения аллергена в сенсibilизированный организм. Энтеральный путь проникновения аллергена также может вести к развитию анафилактического шока, но только через несколько часов.

Таким образом, в основе анафилактического шока лежит иммунологический конфликт, и процесс протекает по типу немедленной аллергической реакции.

Анафилактоидный шок развивается при введении в интактный организм либераторов гистамина и других биологически активных веществ, благодаря которым нарушается регуляция сосудистого тонуса, возникают отеки и гипотензия. Например, анафилактоидный шок у интактных крыс моделируется внутривенным введением яичного белка. Для анафилактоидного шока иммунологический конфликт не характерен.

**5. Септический или токсико-инфекционный шок** наблюдается при тяжелых инфекционных процессах (сепсисе, пневмонии). Считают, что интенсивное применение антибиотиков привело к повышению устойчивости микроорганизмов, увеличению случаев септицемии, особенно грамотрицательными микроорганизмами и, в конечном итоге, септического или токсико-инфекционного шока. Такой шок менее распространен, чем геморрагический, травматический, но занимает первое место по летальному исходу.

Чаще всего септический шок обусловлен грамотрицательной микрофлорой и примерно в 1/3 граммположительной, может быть вызван также вирусами. Грамотрицательные бактерии-кишечная палочка, протей, сальмонеллы и др. образуют эндотоксины. Основной причиной шока как раз и является интенсивное поступление в кровотоки экзо- и эндотоксинов, а также продуктов многих ферментов типа уреазы, декарбоксилазы, липолитических ферментов. Например, протеолитическая активность крови при сепсисе в три раза превышает активность гноя из септического очага (М.И. Лыткин и соавт.).

*Эндотоксины* — это липополисахаридные комплексы, они обладают цитотропизмом, нарушают проницаемость мембран клеток, лизосом, митохондриальные окислительные процессы. Прямо или опосредованно активируют четыре протеолитические ферментные системы — коагуляции, фибринолиза, комплемента и кининообразования. Они также способствуют освобождению vasoактивных веществ — гистамина, катехоламинов, кининов, простагландинов.

Указанные биологические эффекты нарушают регуляцию системного артериального давления, вызывают расстройства микроциркуляции, нарушения свертываемости в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания и многие другие изменения.

Шок может развиваться вследствие действия сразу нескольких этиологических факторов (механического, термического, лучевого, бактериального и т.д.), что усложняет клиническую картину и изменяет динамику и исходы шокового процесса.

В зависимости от превалирующих патогенетических расстройств при шоке выделяют три основных патогенетических звена (стадии) в развитии этого процесса: стадию нейро-эндокринных расстройств, стадию сердечно-сосудистых расстройств и стадию нарушений метаболизма.

По клиническим проявлениям выделяют эректильную, торпидную и терминальную фазы шока. Для травматического, кардиогенного, особенно ожогового, характерен интенсивный поток болевых импульсов, в то время как при септическом, анафилактическом, анафилактоидном шоке болевой эффект значительно менее выражен или отсутствует. Вероятно поэтому и клинически для первых разновидностей шока стадия возбуждения (эректильная стадия) становится значительной и более продолжительной, с подъемом системного артериального давления, в то время как для второй группы шока стадия возбуждения или очень кратковременная, или практически не заметна и сразу переходит во вторую, характерную для всех видов шока, торпидную стадию или стадию торможения, основной особенностью которой является снижение

системного артериального давления с резко выраженными явлениями расстройств микроциркуляции и обмена.

Шок классифицируется также и по степени тяжести, на 4 стадии: на легкий, средней тяжести, тяжелый и крайне тяжелый. В основу такой классификации положена величина системного артериального давления, хотя отмечено, что тяжесть шока не всегда соответствует степени шоковой гипотензии. Например, при легком травматическом шоке артериальное давление снижается до 100/60 мм рт.ст., и эректильная стадия переходит в торпидную, при второй — до 80/60 мм рт.ст., при третьей — до 60/30 мм рт.ст.; при четвертой стадии состояние больного крайне тяжелое, и артериальное давление не определяется.

### **Общий патогенез шока**

Центральная нервная система интегрирует и контролирует деятельность целостного организма. При шоке нарушается как интегративная, так и контролирующая ее деятельность. Существенным является чрезмерная мобилизация механизмов активной защиты.

Несмотря на то, что шок имеет различную этиологию, тем не менее, можно выделить четыре общих механизма-нейрогенный, гуморальный, гемодинамический и метаболический, которые являются основополагающими в возникновении и формировании шокового процесса.

В настоящее время важнейшей теорией, объясняющей механизмы формирования шокового процесса, является нейрогенная теория. Основная заслуга в ее развитии принадлежит советским ученым Э.А. Асратяну, И.Р. Петрову, А.Н. Гордиенко, С.А. Селезеву и др. Согласно нейрогенной теории, шок возникает при действии экстремальных (чрезвычайно сильных) факторов внешней и внутренней среды, вызывающих расстройство гомеостаза организма вследствие нарушений нейроэндокринной регуляции. Таким образом, пусковым механизмом всех нарушений в организме при шоке является нарушение функции нервной и эндокринной систем. По мнению В.А. Долинина и В.К. Кулагина, оценка роли нервной системы в формировании шока должна включать все ее звенья — афферентное, нервные центры, эфферентное звено, эффекторы, а также эндокринные железы, которые функционируют в тесной связи и зависимости с нервной системой.

Пусковым в возникновении шока является чрезмерная афферентная импульсация, причем, она может быть болевой (из места первичного повреждения тканей) и неболевой (за счет раздражения рецепторов органов и тканей вследствие нарушений кровообращения, гипоксии, расстройств метаболизма). Избыточная информация, особенно болевая, является универсальным сигналом опасности и, поступая по афферентным путям в различные отделы нервной системы — ретикулярную формацию, гипоталамус, кору мозга, вызывает их возбуждение с формированием защитных реакций, интенсивность которых становится избыточной. В частности, имеет место активация ретикулярной формации, повышение возбудимости дыхательного и сосудодвигательного центров. При шоке, особенно травматическом, установлена мозаичность изменений в нервной системе, заключающаяся в наличии очагов торможения, наряду с превалированием процессов

возбуждения. Это свидетельствует об отсутствии тотального генерализованного возбуждения, наличие которого ранее считалось доказанным.

Возбуждение центральных аппаратов нервной системы приводит к активации ряда эндокринных систем, в первую очередь, симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной. Следствием этого является резкое увеличение содержания в крови катехоламинов, кортикостероидных гормонов, вазопрессина; активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Следствием указанных изменений является вазоконстрикция периферических сосудов, в том числе прекапиллярных сфинктеров за счет активации  $\alpha$ -адренорецепторов. Генерализованный спазм сосудов, как правило, не наблюдается. Считают, что в одних органах он может быть наиболее выраженным, в других — отсутствовать. Вазоконстрикции подвергаются не только резистивные (артериальные), но и емкостные сосуды (венозный отдел), в котором даже в норме сосредоточено около 80 % всего внутрисосудистого объема крови.

Вазоконстрикторная реакция на уровне микроциркуляторного русла является причиной централизации кровообращения, когда кровь, минуя капилляры, из артериол поступает по артериоло-венозным анастомозам в венозный отдел микроциркуляторного русла. Например, в эректильной фазе травматического шока Ю.М. Штыхно наблюдал полное прекращение капиллярного кровотока в брыжейке крыс и защечном мешке хомячков.

Изучению централизации кровообращения и ее биологической роли посвящены исследования профессора Селезнева С.А. и его учеников. Считают, что централизация кровообращения обеспечивает лучшее снабжение кровью наиболее жизненно важных органов-сердца, мозга, печени.

Наблюдается учащение ритма сердца, которое достигается путем стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов, и, как следствие, увеличение ударного и минутного объема сердца. Поэтому, в целом системное артериальное давление повышается как за счет повышения общего периферического сопротивления в результате спазма сосудов, так и за счет увеличения минутного объема сердца. Отражением возбуждения коры головного мозга и подкорковых образований является повышенная речевая и двигательная активность. Именно для данного периода шока и характерна клинически эректильная фаза шока.

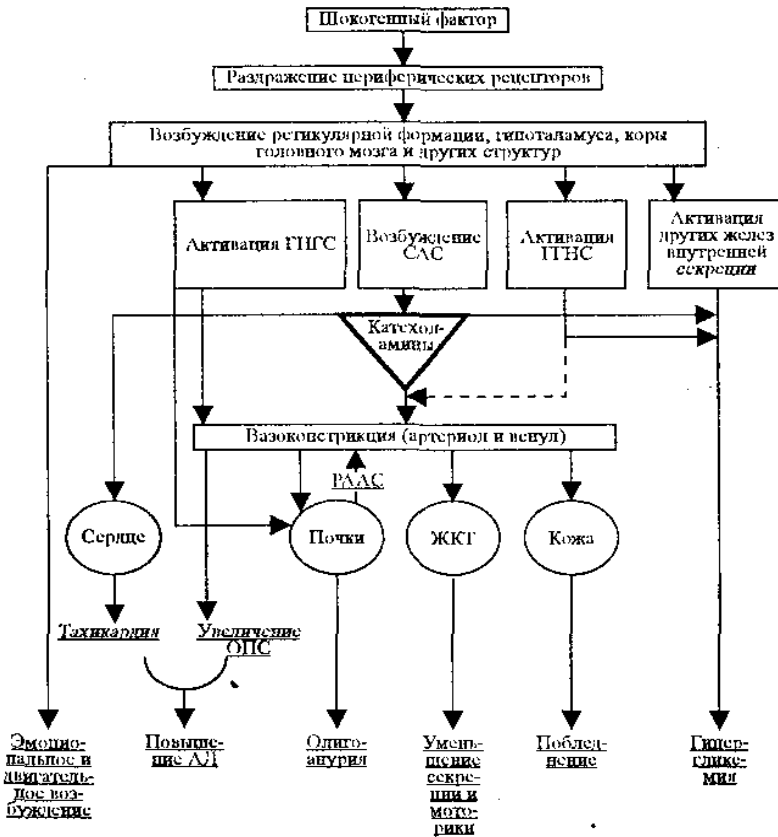


Рис 14.1. Основные звенья патогенеза и клиничко-лабораторные проявления эректильной фазы шока

- АД — системное артериальное давление
- ГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
- ГНС — гипоталамо-нейрогипофизарная система
- SAS — симпато-адреналовая система
- РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- — —> Пермиссивный эффект

Таким образом, эректильная фаза шока (рис. 14.1) обусловлена возбуждением коры и подкорковых образований, резкой активацией симпато-адреналовой системы и проявляется у больных увеличенной речевой и двигательной активностью, жалобами на сильные боли, повышением рефлексов, расширением зрачков, учащением пульса, повышением системного артериального давления. Кожные покровы, как



правило, бледные вследствие интенсивного сосудистого спазма. Сознание больного обычно сохранено. Считают, что чем более выражены признаки эректильной фазы шока, тем быстрее и выраженнее становится торпидная фаза. Врачи скорой медицинской помощи наиболее часто сталкиваются с больными, находящимися в эректильной фазе шока. Как мы уже говорили, эректильная фаза достаточно выражена и длительна при ожоговом, травматическом, кардиогенном шоке. Так, при травматическом шоке продолжительность ее колеблется от 10 минут до 1 часа. При ожоговом и кардиогенном шоке продолжительность этой фазы может быть большей. При некоторых других видах шока (анафилактическом, токсико-инфекционном) эректильная фаза практически неуловима, а превалирует торпидная фаза шока.

Таким образом, на начальных этапах шока пусковыми являются нарушения нейро-эндокринных механизмов. Особенно наглядно это демонстрируется наблюдениями В.Б. Лемуса. Изучая различные разновидности шока, он заключает, что в «рефлекторной регуляции системного артериального давления наиболее уязвимым оказалось афферентное звено собственных и сопряженных сосудистых рефлексов. При этом особенно рано нарушалась функция афферентных звеньев, перегруженных раздражителями, свойственных данному патологическому процессу. Этот момент многопланово отражается на состоянии системной и регионарной гемодинамики при шоке. И естественно, он препятствует и первичному афферентному синтезу, и формированию аппарата акцептора действия, и его оптимальной для организма функции. Ослабление и извращение сосудистых рефлексов, по-видимому, усиливает значение гормонального и метаболического контролей кровообращения и лишает эти влияния достаточного центрального контроля...». Последующее понижение тонуса микрососудов происходит вследствие накопления биологически активных веществ, нарушения чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов к катехоламинам; определенную роль играет снижение перфузионного давления. Все это приводит к развитию феномена патологического депонирования крови, усугублению циркуляторных расстройств и гипоксических явлений.

Продолжающаяся афферентная информация с места травмы, с одной стороны, а с другой - раздражение рецепторов внутренних органов в результате развивающейся гипоксии вследствие продолжающейся централизации кровообращения и образования продуктов нарушенного обмена веществ, накопление биологически активных веществ (гистамин, кинины, простагландины, ацетилхолин и др.) — вызывают снижение возбудимости различных структур головного мозга, формирование процессов торможения и, как следствие, нарушение регуляции системного артериального давления и микроциркуляции. Это одна из причин снижения системного артериального давления. Так, по данным В.Б. Лемуса, отмечено раннее ослабление, извращение и даже исчезновение синокаротид-

ных прессорных рефлексов, что позволяет предположить невозможность участия их в регуляции артериального давления.

В формировании многих видов шока (особенно анафилактического, анафилактоидного, септического) образующимся биологически активным веществам (гистамину, серотонину, кининам, простагландинам, МРС-анафилаксии и др.) принадлежит особенно важная роль в расстройствах системной гемодинамики и микроциркуляции. Они вызывают повышение проницаемости сосудов и, таким образом, уменьшение объема циркулирующей крови (гиповолемия). Значительная часть крови депонируется в сосудах микроциркуляторного русла.

Кроме того, при шоке наблюдается агрегация форменных элементов, сладж-синдром, образование тромбов и эмболов, что ухудшает текучесть (т.е. реологические свойства крови), микроциркуляцию и усугубляет гипоксию. Учитывая большую возможность развития ДВС-синдрома и формирование пониженной свертываемости крови, это может стать причиной вторичных кровотечений и уменьшения объема циркулирующей крови. Кроме указанных выше расстройств микроциркуляции в торпидной фазе шока наблюдается стаз во многих сосудах (капилляров, венул, вен). Кровоток сохраняется только в крупных сосудах. Регистрируется только маятникообразное, толчкообразное движение крови, обнаруживаются плазматические капилляры и другие микрососуды. С развитием гемодинамических расстройств изменяется соотношение между свободной и связанной водой в крови. По данным В.И. Шипотиновского и З.И. Микашинович, у животных с легким шоком на 20 % увеличивается содержание свободной воды и снижается на 40 % связанной. При тяжелом шоке увеличение связанной воды отмечено на 127 %.

Таким образом, снижение системного артериального давления обусловлено нарушением регулирующего влияния нервной системы, уменьшением объема циркулирующей крови из-за плазмопотери и депонирования крови в микрососудах, нарушения реологических свойств крови. Кроме того, во многом снижению системного артериального давления способствует понижение чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов к катехоламинам и другим вазопрессорам в условиях ацидоза при шоке. Наконец, исследователями отмечено снижение сократительной способности миокарда при шоке. Не менее важное значение в формировании шоковой гипотензии принадлежит уменьшению венозного возврата крови к сердцу из-за резкого депонирования ее в кишечнике, печени и других органах (В.Г. Овсянников).

Для торпидной стадии шока характерно развитие кортикостероидной недостаточности, механизмы формирования которой имеют сложный генез (С.А. Еремина). Наиболее рано выявляется относительная кортикостероидная недостаточность, определяющаяся преобладанием резко возросших потребностей организма в кортикостероидах над возможностями удовлетворения этих потребностей даже при

крайнем напряжении процессов синтеза и секреции в коре надпочечников. В дальнейшем развивается абсолютная кортикостероидная недостаточность вследствие истощения желез, а также нарушения стероидогенеза в коре надпочечников с торможением синтеза важнейшего глюкокортикоидного гормона-кортизола. При тяжелом шоке может развиваться вненадпочечниковая кортикостероидная недостаточность, в основе которой лежит снижение способности тканей к элиминации и утилизации гормонов.

Указанные расстройства характеризуют торпидную фазу шока. Клинически для торпидной стадии характерны проявления угнетения функции коры мозга и подкорковых образований. Больной обычно заторможен. Кожные покровы бледные, холодные, температура тела снижена. Наблюдается тахикардия и снижение системного артериального давления. Дыхание слабое и частое. Именно в торпидной фазе шока имеет место генерализованная гипоксия, дефицит макроэргических соединений, сложные нарушения обмена и, как следствие, развитие метаболического ацидоза (рис. 14.2).

#### **Нарушение функций органов и систем при шоке**

Снижение системного артериального давления и формирование генерализованной гипоксии нарушает функцию практически всех органов и систем организма, но особенно тех, которые на фоне централизации кровообращения имеют недостаточное кровообращение - это легкие, почки, печень. Учитывая наибольшую их поражаемость при шоке, они получили название «шоковых органов». Функциональные и морфологические изменения при шоке определяются степенью выраженности и длительностью расстройств микроциркуляции.

Если при шоке расстройства кровообращения не очень тяжелые и продолжительные, то после самопроизвольного или в результате лечения восстановления кровообращения, функция органов и систем также полностью восстанавливается.

При длительном и выраженном расстройстве микроциркуляции и гипоксии особенно страдает образование макроэргических соединений, накапливаются кислые продукты (пируват, лактат, аминокислоты). Дефицит АТФ ведет к сложным нарушениям функций клетки, особенно калий-натриевого насоса и транспорта электролитов, синтеза белка; повреждаются мембраны многих органелл, особенно митохондрий, лизосом, что сопровождается выходом и активацией около 40 лизосомальных ферментов.

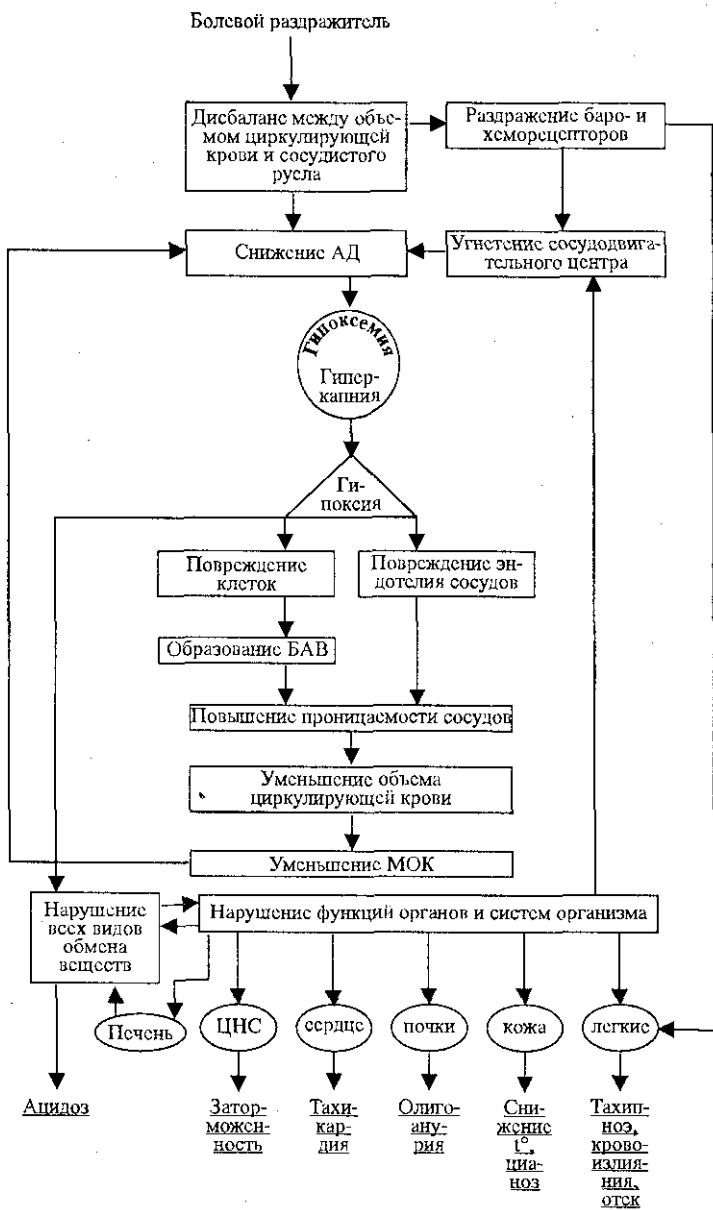


Рис 14.2. Основные звенья патогенеза и клиничко-лабораторные проявления торпидной фазы шока

В результате набухания клеток, нарушений транспортных систем мембран, синтетических процессов, превалирования эффектов протеолитических ферментов жизнеспособность клеток нарушается, и они гибнут.

Именно эти явления определяют в послешоковом периоде формирование недостаточности органа, что проявляется в неспособности такого органа выполнять специфические функции.

**Нарушение функции легких.** В начале шока вследствие резкого рефлекторного возбуждения дыхания, усиливается выделение углекислоты, и поэтому рН крови может смещаться в сторону алкалоза. Возникает увеличение энергетических затрат на повышенную вентиляцию легких с последующим снижением работы дыхательного аппарата на фоне регуляторных и обменных расстройств. Вследствие снижения перфузии легких снижается газообменная функция легких. Следствием этих изменений является быстрое увеличение в крови парциального давления углекислого газа. Клинически это проявляется в виде одышки и цианоза - характерных признаков дыхательной недостаточности. Кроме того, в легких обнаруживается отек и кровоизлияния. Х.П. Шустер и соавт. считают, что для коррекции дыхательной недостаточности у больного должен быть увеличен минутный объем дыхания и содержание кислорода во вдыхаемой смеси. При шоке уменьшается растяжимость и пластичность легких. Если у больного наблюдается «шоковое легкое», то после нормализации артериального давления и устранения шока, у больных продолжают регистрироваться явления дыхательной недостаточности.

**Нарушение функции почек.** Известно, что при снижении системного артериального давления до 60—70 мм рт.ст. фильтрационное давление в клубочковом аппарате почек становится ниже критического, и поэтому выделительная функция их нарушается. При шоке, для которого характерна различной степени гипотензия, количество выделяемой мочи уменьшается (олигурия) или полностью прекращается (анурия). Шок является самой частой причиной острой почечной недостаточности, при которой поражается канальцевый эпителий. Последнее и характеризует шоковую почку. Для острой шоковой почечной недостаточности характерны олиганурия, снижение клиренса креатинина и выделения азотистых продуктов с мочой, нарушение концентрационной функции почек.

**Нарушение функции печени при шоке.** Практически при всех видах шока имеет место резкое полнокровие печени. В сосудах этого органа, брыжейки и кишечника депонируется значительное количество крови. Расстройства микроциркуляции и гипоксия являются основными причинами нарушений обмена веществ и дезинтоксикационной функции этого органа. При шоке отмечено нарушение образования плазменных факторов свертывания крови (I, II, VII), а в результате гипоксии и гибели клеточных элементов из печени в кровь поступает ряд ферментов (например, лактатдегидрогеназа).

## Общие принципы лечения шока

Лечение шока должно быть комплексным, обладать преемственностью и этапностью и носить патогенетический характер.

В эректильной фазе шока, когда у больного имеет место возбуждение нервной, симпато-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, сердечно-сосудистой систем и наблюдается повышение системного артериального давления, необходимы мероприятия, направленные на нормализацию всех систем, и, таким образом, предотвращение или уменьшение степени выраженности торпидной фазы шока.

Для этого необходима первичная обработка места травмы с соблюдением правил асептики и антисептики, остановка кровотечения, снижение болевой импульсации путем новокаиновой блокады, применения анальгетиков, транквилизаторов бензодиазепинового ряда (феназепам, седуксен), иммобилизация поврежденных частей тела. Указанными мероприятиями достигается уменьшение болевого и эмоционального компонентов стресса, уменьшение вовлечения кардиального и сосудодвигательного центров и нивелирование выраженности расстройств системной гемодинамики и микроциркуляции.

В торпидной фазе шока лечебные мероприятия должны быть направлены на восстановление объема циркулирующей крови, системного артериального давления, микроциркуляции, эндокринно-обменных расстройств, нормализацию кислотно-основного равновесия, функции нервной системы, дыхания, сердца, почек. Это требует поэтапной и целенаправленной коррекции.

Учитывая снижение объема циркулирующей крови, производят переливание крови, плазмы или плазмозаменителей. При восполнении объема циркулирующей крови предпочтение отдается введению плазмы и плазмозаменяющих (коллоидных) растворов, содержащих декстраны, желатин, крахмал. Переливание цельной крови может усиливать гемоконцентрацию, нарушать реологию крови и, таким образом, ухудшать микроциркуляцию. Переливание плазмо- и кровезаменителей обеспечивает увеличение венозного возврата крови к сердцу, повышение ударного и минутного объема сердца и, как следствие, нормализацию системного артериального давления.

Исключительно важным является использование вазоактивных веществ, повышающих общее периферическое сопротивление и (или) улучшающих сократительную способность миокарда. К таким средствам необходимо отнести препараты типа адреномиметиков (адреналин, норадреналин). Они возбуждают  $\alpha$ -адренорецепторы сосудов, особенно в области прекапиллярных сфинктеров. В сердце влияние осуществляется через  $\beta$ -адренорецепторы, следствием чего является учащение ритма сердца и увеличение силы его сокращения.

Применение вазопрессорных средств повышает общее периферическое сопротивление, увеличивает ударный и минутный объем кровообращения и нормализует системное артериальное давление.

По данным Х.П. Шустер и соавт., при шоке показано назначение стимуляторов  $\beta$ -адренорецепторов, например, орципреналина. При этом расширяются сосуды кожи, мышц, внутренних органов, кроме почек. Резко учащается ритм сердца. Улучшается микроциркуляция, о чем свидетельствует потепление и порозовение кожи. Хотя общее периферическое сопротивление несколько снижается, однако, в связи с  $\beta$ -стимулирующим действием на сердце системное артериальное давление повышается.

Только в условиях кардиогенного шока назначение орципреналина не рекомендуют, так как он учащает возникновение экстрасистолии и, обладая положительным инотропным эффектом, усугубляет уже имеющуюся гипоксию в миокарде. В этих случаях более целесообразно использование дофамина, так как он обладает «селективным сосудистым воздействием», т.е. вызывает расширение сосудов почек, поджелудочной железы, кишечника, не влияя, практически, на частоту сердечных сокращений. Дофамин дает очень кратковременный эффект и поэтому его рекомендуют вводить с помощью специальных регулирующих инфузионных аппаратов.

Учитывая развитие при шоке метаболического ацидоза и расстройств электролитного баланса, производится их коррекция путем введения бикарбоната натрия и соответствующих электролитов. Наличие резко выраженной гипоксии требует назначения антигипоксантов.

Для лечения шока широко используются гормоны. Глюкагон, например, обладает положительным инотропным эффектом и вызывает увеличение минутного объема сердца и системного артериального давления. Глюкокортикоиды компенсируют надпочечниковую недостаточность, стабилизируют мембраны клеток, в том числе лизосом, предотвращая поступление ферментов в кровь, устраняют агрегацию тромбоцитов и нормализуют микроциркуляцию, снижают уровень вазоактивных веществ. В современных условиях рекомендуют назначение очень больших доз глюкокортикоидов.

Хороший терапевтический эффект дает введение ингибиторов протеолитических ферментов (В.Б. Лемус). Их благотворный эффект обусловлен торможением активности калликреин-кининовой системы и уменьшением образования вазоактивных веществ.

Показано, что чем длительнее торпидная фаза шока, расстройства системной гемодинамики, микроциркуляции, обмена веществ, тем хуже эффективность лечения.

Даже после восстановления системного артериального давления в организме могут возникать расстройства, которые и составляют основу травматической, ожоговой болезни. Именно в период травматической, ожоговой болезни после выхода больного из состояния шока отмечаются значительные расстройства иммунитета и склонность больных к инфекционным заболеваниям, неустойчивость системного артериального давления с превалированием гипотензии, формирование анемии, геморрагического синдрома, нарушения функции почек и других органов.

## ГЛАВА 15. ВОСПАЛЕНИЕ

**Воспаление** (Inflammation) – типовой патологический процесс, выработанный в ходе эволюции, в основе которого лежит местная реакция целостного организма на действие повреждающего (флогогенного) раздражителя, проявляющаяся на месте повреждения ткани или органа деструкцией клеток, изменениями кровообращения, повышением сосудистой проницаемости, экссудацией, эмиграцией лейкоцитов и пролиферацией клеток.

Возникновение и развитие воспаления определяется двумя факторами — местным повреждением ткани или органа (альтерация) и реактивностью организма. Именно реакция организма на местное повреждение и формирует признаки воспаления. Все факторы, способные вызвать местное повреждение и развитие воспаления, получили название флогогенных (греч. phlogos — воспаление).

### Этиология воспаления

Флогогенные факторы подразделяются на две основные группы: экзо- и эндогенные. К экзогенным факторам относятся механические, физические, химические, биологические, иммунологический конфликт, возникающий при действии аллергена на сенсибилизированный организм. К эндогенным: флогогенам относят отложение солей, тромбоз, эмболию и др. Деление флогогенов на экзо- и эндогенные условное, ибо все так называемые эндогенные флогогены возникают в результате экзогенных влияний. Имеются несколько принципов классификации воспаления.

В зависимости от причины, вызывающей воспаление, последнее подразделяется на инфекционное и неинфекционное (асептическое), в том числе и аллергическое. В зависимости от превалирования тех или иных процессов в очаге воспаления оно подразделяется на альтеративное, экссудативное и пролиферативное. В первом случае превалируют элементы повреждения, во втором — сосудистые реакции, особенно повышение проницаемости, а в третьем — превалирование размножения клеточных элементов (пролиферация).

По течению выделяют острое и хроническое воспаление. Острое воспаление обычно протекает в течение не более 4-6 недель. Течение хронического воспаления растягивается на многие месяцы и годы.

### Признаки воспаления

При анализе развития воспаления можно выделить морфологические, физико-химические и клинические признаки (таблица 15.1).

Таблица 15.1

#### Признаки воспаления

Морфологические	Физико-химические	Клинические
1. Альтерация	1. Гиперкалиемия	1. Покраснение (rubor)
2. Экссудация и эмиграция лейкоцитов	2. Н-гипериония	2. Припухлость (tumor)
3. Пролиферация	3. Осмотическая гипертония	3. Жар (calor)
	4. Гиперонкия	4. Боль (dolor)
	5. Увеличение медиаторов воспаления	5. Нарушение функции (functio laesae)
	6. Повышение температуры очага воспаления	



Первые четыре клинических признака воспаления были описаны Цельсом (45 г. до н.э. — 45 г. н.э.). Пятый клинический признак добавлен Галеном (130—210 г. н.э.). Важный вклад в изучение физико-химических признаков воспаления внес Шаде; расстройства кровообращения, в том числе микроциркуляции и реологических свойств исследованы в работах Ю. Конгейма и отечественных ученых В.А. Воронина, А.М. Чернуха, Д.Е. Альперна и их учеников.

### **Патогенез воспаления**

**Альтерация и ее патофизиологические механизмы.** Для понимания патогенеза воспаления важно знать, какие структуры органа или ткани повреждаются при действии флогогенных факторов. Четкому представлению об этом способствует концепция А.М. Чернуха о функциональном элементе органа. Согласно этой концепции, функциональный элемент представляет «пространственно ориентированный структурно-функциональный комплекс», в состав которого входят специализированные (например, печеночные, нервные, мышечные) соединительнотканые клеточные элементы типа фибробластов, гистиоцитов, тучных клеток, Т- и В-лимфоцитов, кровеносное и лимфатическое микроциркуляторное русло, рецепторы, афферентные и эфферентные нервные проводники. Функциональный элемент регулируется нервной, эндокринной системами и гуморальными медиаторами. По современным представлениям, регуляция его осуществляется преимущественно гуморальным путем.

По мнению А.М. Чернуха, деятельность функционального элемента обусловлена наличием локальных и циркулирующих медиаторов. Локальные медиаторы образуются тучными клетками и тромбоцитами (гистамин, серотонин). Особое место занимают тромбоксаны и простагландины. Последние содержатся в неактивном состоянии в любой клетке (за исключением эритроцитов) и активируются при ее повреждении. Норадреналин и ацетилхолин, образующиеся в адрен- и холиноргических нервных окончаниях, также относятся к локальным медиаторам. В процессе жизнедеятельности выделяются также биологически активные вещества полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами (цитокины).

Циркулирующие медиаторы представлены кининами, фибринолитической системой и системой комплемента.

При действии различных флогогенов на функциональный элемент органа возникают метаболические и структурные нарушения различной степени выраженности — от небольших и обратимых до обширных, приводящих к гибели клеток. Инициальные механизмы острого воспаления показаны на рис. 15.1. Как видно из схемы, острое воспаление начинается с первичного повреждения мембраны, особенно тучных клеток. Это обусловлено влиянием таких компонентов комплемента как  $C_{3a}$ ,  $C_{5a}$ , которые образуются в результате активации его альтернативным (при действии эндотоксинов микробов) или классическим путем (комплексом антиген + антитело), т.е. в результате иммунологического конфликта с участием  $Ig E$ , но без участия комплемента с образованием анафилотоксина или же  $IgM$ ,  $IgG$  и с участием комплемента.

В любом случае, следствием этого являются дегрануляция тучных клеток и превращение арахидоновой кислоты с образованием большого количества медиаторов воспаления, основные общие биологические эффекты которых представлены в таблице 15.2. и на рис. 15.1

Таблица 15.2

***Общие биологические эффекты медиаторов воспаления***

1. Изменение диаметра сосудов (спазм с последующей дилатацией)
2. Повышение проницаемости
3. Хемотаксис, стимуляция фагоцитоза и иммунитета
4. Боль
5. Спазм гладкой мускулатуры
6. Усиление гидролитических процессов
7. Повреждение клеток (вторичная альтерация)
8. Активация свертывания крови
9. Стимуляция пролиферации клеток
10. Ангиогенез
11. Лихорадка
12. Образование острофазных белков
13. Стимуляция иммунитета

Инициальные механизмы острого воспаления при замедленном типе аллергических реакций связаны с образованием лимфокинов, образующих Т-лимфоцитами-киллерами при взаимодействии их с аллергеном (рис. 15.1).

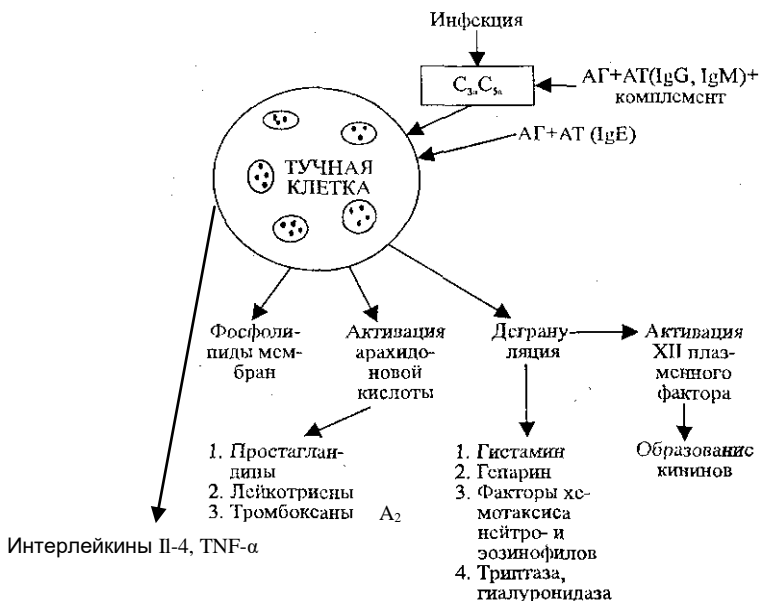


Рис. 15.1. Начальные механизмы острого воспаления

Таким образом, при асептическом и инфекционном воспалении начальные механизмы острого воспаления практически одинаковы.

Выделяют два патогенетических механизма острого летального повреждения клетки (А.М.Чернух) — нарушение транспортных систем и биоэнергетики клетки. Полагают, что даже длительное и значительное нарушение синтеза белка, нуклеиновых кислот без повреждения мембран не ведет к гибели клеток.

Таким образом, при действии флоготенного фактора в первую очередь повышается проницаемость клеточных мембран и ее органелл (митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулула). Калий выходит из клетки, а натрий и вода поступают в клетку и ее органеллы, следствием чего является их набухание. Набухание митохондрий сопровождается разобщением дыхания и окислительного фосфорилирования и снижением образования макроэргов, которые особенно необходимы для поддержания натриево-калиевого баланса в клетке. Последние изменения усугубляют нарушения электролитного обмена, отечность клеток и ее органелл нарастает. Это ведет к разрыву мембран клеток, митохондрий, лизосом и поступлению из последних около 40 гидролитических ферментов, способных вызвать расщепление белков, жиров и углеводов. Лизируются мембраны органелл, ядра, что и ведет к фрагментации клетки (аутолиз).

Большинство исследователей подчеркивают, что под влиянием воспалительного фактора (особенно в период формирования артериальной гиперемии) в пораженном участке повышается потребление кис-

лорода, наблюдается увеличение обмена веществ и последующее его снижение по мере усугубления расстройств кровообращения. С указанных первичных альтеративных изменений и начинается острое воспаление.

**Физико-химические нарушения в очаге воспаления.** Явления альтерации прогрессируют по мере формирования физико-химических нарушений в очаге воспаления. В настоящее время показано важное значение в развитии воспаления нейтрофилов и макрофагов. Из них лизосомальные ферменты освобождаются не только при разрушении клеток, но и при действии на них  $C_{3a}$  и  $C_{5a}$  компонентов комплемента. При этом клетка не погибает. Медиаторы воспаления, иммунные комплексы в присутствии комплемента также, как и комплемент, стимулируют процесс дегрануляции лизосом. В то же время цАМФ, колхицин, простагландин Н угнетают освобождение лизосомальных ферментов, торозя, таким образом, дальнейшее развитие воспаления (А. Хорст).

Хорошо известно, что в клетке содержится в 30 раз больше калия, чем в межклеточном пространстве и поэтому при разрушении клеток в очаге воспаления нарастает количество калия и формируется такой физико-химический признак воспаления, как **гиперкалиемия**. Степень выраженности гиперкалиемии зависит от интенсивности повреждения клеток. Описано увеличение калия в очаге воспаления в 10-20 раз (Шаде).

В результате повышения активности гидролитических ферментов, а также возникающей позже вследствие нарушения микроциркуляции гипоксии и преобладания гликолиза накапливаются кислоты — молочная, пировиноградная, аминокислоты, жирные кислоты и др. рН в очаге воспаления постепенно уменьшается и развивается **Н-гиперниония**. Гидролиз белков, жиров и углеводов и рост количества молекул в очаге воспаления обеспечивают **увеличение осмотического давления**.

Распад клеточных элементов и возникающее позже повышение проницаемости и выход в очаг из кровеносного русла белков крови, несмотря на преобладание протеолиза за счет ферментов лизосом клеток, вызывают **повышение онкотического давления** в очаге воспаления.

Сразу же после действия флогогенных факторов наряду с вышеописанными физико-химическими изменениями происходит накопление биологически активных веществ, оказывающих влияние на сосуды микроциркуляторного русла, клеточные реакции очага воспаления. Все медиаторы воспаления оказывают влияние на диаметр и проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, на хемотаксис и фагоцитоз. (табл.15.2)

Первыми медиаторами, образующимися при дегрануляции тучных клеток, базофилов и разрушении пластинок являются гистамин и серотонин. Важным биологическим эффектом их является расширение сосудов, повышение проницаемости капилляров и венул. Гистамин выделяется только в начале воспаления (в течение часа), а затем исчезает.

При повреждении флогогенными факторами эндотелия сосудов происходит активация XII плазменного фактора свертывания крови (фактора Хагемана) и ряда протеолитических ферментов (особенно плазмина), следствием чего является образование из  $\alpha_2$ -глобулина крови низкомолекулярных соединений, называемых кининами. Их представи-

телями являются каллидин и брадикинин. Это типичные медиаторы воспаления, ибо, действуя на микроциркуляторное русло функционального элемента, расширяют сосуды, повышают их проницаемость и принимают участие в формировании болевого ощущения. Показано, что в сравнении с гистамином брадикинин в три раза сильнее повышает проницаемость и является самым мощным болевым агентом. Из арахидоновой кислоты тучных клеток образуются лейкотриены, простагландины и тромбоксаны.

Активация ферментов крови при воспалении носит цепной и даже каскадный характер, при этом каждый последующий этап идет быстрее предыдущего, и реакция протекает по аутокаталитическому варианту. В этой связи приобретают важное значение ингибиторы. Дефицит ингибиторов воспаления может облегчать возникновение и утяжелять течение воспаления. Например, дефицит ингибитора  $C_1$  комплемента или  $C_1$  экстеразы ведет к чрезмерной активации системы комплемента с высвобождением анафилотоксина,  $C_{3a}$ ,  $C_{5a}$ , гистамина и других медиаторов, повышающих проницаемость кровеносных сосудов.

Хорошо известно, что в любой клетке (кроме эритроцитов) и особенно в тучной содержатся в неактивном состоянии простагландины. При повреждении клеток происходит их активация. Медиаторную функцию при воспалении выполняют простагландины  $E_1$  и  $E_2$ . Они образуются из арахидоновой и линолевой кислот под действием фермента простагландинсинтазы. Простагландины очень нестойкие вещества и при прохождении через легкие теряют 98 % своей активности.

В плазме крови человека обнаружен естественный ингибитор простагландинов. Под влиянием глюкокортикоидов он активируется и, ингибируя синтез простагландинов, тормозит воспаление.

Анализируя образование медиаторов воспаления, исследователи считают, что на самых ранних этапах воспалительной реакции выделяются гистамин и серотонин, несколько позже за счет активации калликреин-кининовой системы образуются каллидин и брадикинин. Выделение простагландинов происходит на более поздних этапах воспаления. Позже всего выделяются лейкоцитарные медиаторы, т.к. требуется достаточно много времени для их образования и накопления в очаге воспаления.

Лейкоциты очага воспаления образуют ряд дополнительных медиаторов (цитокинов), обеспечивающих такие эффекты как хемотаксис, активацию клеток и фагоцитоза, рост, стимулирование и ингибирование ангиогенеза. В таблицах 15.3, 15.4 и 15.5 представлены важнейшие цитокины и их биологические эффекты.

Кроме медиаторов, влияющих на процессы микроциркуляции, проницаемость сосудов и формирование боли, в очаге воспаления образуются медиаторы, стимулирующие хемотаксис и фагоцитоз. В последнее время показана исключительно важная роль ПМЯ-лейкоцитов и макрофагов в патогенезе воспаления, особенно в повышении проницаемости, некроза и кровоизлияний, что подтверждается торможением указанных эффектов в условиях лейкопении. Механизм патогенных эффектов связан с образованием в результате их дегрануляции катионных белков или полипептидов, протеаз, кининов, лейкотриенов.

Катионные белки вызывают повреждение мембран микробов. При фагоцитозе ПМЯ-лейкоциты выделяют фактор проницаемости. Кислые протеазы или катепсины лизосом ПМЯ-лейкоцитов и коллагеназа гидролизуют белки и преципитаты антиген-антитело с образованием активных полипептидов. При воспалении, вызванном аллергическими реакциями замедленного типа образующиеся медиаторы, обладая цитотоксическим действием, инициируют воспаление.

В результате физико-химических изменений и особенно образования медиаторов воспаления происходят расстройства микроциркуляции и реологических свойств крови в очаге воспаления.

### **Нарушения микроциркуляции и гемореологии в очаге воспаления**

Выделяют три стадии расстройств кровообращения:

**I стадия** - кратковременный спазм и последующее формирование артериальной гиперемии;

**II стадия** - венозная гиперемия;

**III стадия** - стаз крови.

Флоготенные факторы вызывают раздражение рецепторов функционального элемента и рефлекторное сокращение артериол и прекапиллярных сфинктеров, обеспечивая кратковременную ишемию (в течение от 5—10 секунд до 5 минут). Развитие ее обусловлено также действием катехоламинов и, вероятно, серотонина, выделяющегося из агрегированных в микрососудах тромбоцитов. Однако, образующиеся очень быстро гистамин, кинины, простагландины и другие медиаторы воспаления расширяют артерии и артериолы и обеспечивают формирование артериальной гиперемии. Важная роль в развитии артериальной гиперемии и ее поддержании принадлежит изменению чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов. По данным А.Н. Гордиенко, Zweifach, прекапиллярные сфинктеры сокращаются на аппликацию адреналина 1:250000. При воспалении же в связи с ацидозом, дизонией сосудосуживающий эффект сфинктеров снижается. Такое снижение реакции на адреналин и на симпатические влияния способствует расширению артериол и прекапиллярных сфинктеров и формированию артериальной гиперемии воспалительного происхождения.

Артериальная гиперемия характеризуется увеличением линейной и объемной скорости кровотока, количества функционирующих капилляров. Возрастает гидростатическое давление. Так, по данным Цвайфаха, кровяное давление увеличивается в мелких артериях на 35, артериолах — на 25, капиллярах — на 7, венах — на 9 см водного столба. Увеличение притока крови, богатой кислородом, способствует усилению окислительно-восстановительных процессов и теплообразования. Поэтому в стадии артериальной гиперемии субъективно и объективно регистрируется повышение температуры в очаге воспаления.

Медиаторы воспаления повышают проницаемость сосудов и выход в очаг воспаления воды и белков различного молекулярного веса в следующей последовательности: альбумины, глобулины, фибриноген.

Этот процесс ведет к сгущению (гемоконцентрации), увеличению динамической вязкости и, следовательно, ухудшению текучести крови.

В результате скопления жидкости, а позже и форменных элементов в ткани сдавливаются лимфатические и кровеносные сосуды, что затрудняет отток крови. Кроме того, в сосудах развивается агрегация форменных элементов, склеивание их и формирование сладжей. Параллельно с этим активируется свертывающая система крови с образованием тромбов и эмболов. Все эти изменения способствуют дальнейшему нарастанию динамической вязкости крови и ухудшению реологических свойств ее.

Причиной образования микротромбов и кровоизлияний часто является прямое повреждение стенки сосудов, а также действие медиаторов (лизосомальных ферментов, трипсина, брадикинина, каллидина). Кровоизлияния в значительной степени являются следствием повреждения сосудов протеолитическими ферментами, особенно ПМЯ-лейкоцитов. Эритроциты покидают сосуды через межэндотелиальные пространства пассивно (диапедез).

В стадии венозной гиперемии нарушается отток крови из очага воспаления, следствием чего является уменьшение линейной и объемной скорости кровотока, дальнейшее нарастание гидростатического давления, развитие толчкообразного и маятникообразного движения крови, что связано с повышением сопротивления току крови. В конечном итоге происходит остановка (стаз) движения крови. Стаз первоначально регистрируется в отдельных капиллярах и венах, в последующем он охватывает все больше сосудов. Позже всего стаз развивается в артериолах. В зависимости от тяжести воспаления стаз может быть кратковременным или сохраняться в течение часов и дней.

**Механизмы экссудации.** Экссудация — это выход жидкой части крови в очаг воспаления. Экссудат обычно содержит лейкоциты, 1—6 % белка, способного к свертыванию из-за наличия фибриногена и других факторов свертывания. Выход жидкой части крови за пределы сосуда, не связанный с воспалением, получил название транссудации, а вышедшая жидкость — транссудата. Белок транссудата представлен в основном альбуминами и количество его не превышает 1 г %. Тенденция его к свертыванию обычно незначительна. Установлены две фазы повышения проницаемости (Г.З. Мовет):

1. Мгновенно нарастающая проницаемость сосудов, обусловленная действием вазоактивных медиаторов.

2. Поздняя (замедленная и продолжительная) сосудистая проницаемость (в течение часов), связанная с преимущественным действием медиаторов ПМЯ-лейкоцитов. Гранулы их содержат ряд биологически активных веществ, которые освобождаются при дегрануляции и фагоцитозе. Процесс накопления ПМЯ-лейкоцитов и дегрануляции их длителен. Вот почему они и обеспечивают замедленную фазу повышенной сосудистой проницаемости. Поздняя фаза подавляется на фоне экспериментально воспроизведенной лейкопении.

Экссудация в очаге воспаления обусловлена как прямым повреждением сосудов микроциркуляторного русла, так и эффектами медиаторов воспаления.

Экссудация осуществляется тремя путями через межэндотелиальные щели, размер которых увеличивается за счет сокращения микрофибрилл эндотелиальных клеток, через тело эндотелиальных клеток по специализированным каналам, а также микропиноцитозом в виде активного проведения мельчайших капель через тело клетки. Чтобы подчеркнуть именно процесс проведения жидкости, предложен термин «цитопемсис» (клеточное всасывание или проведение, передача с помощью клеток). До настоящего времени остается не совсем ясным выход воды через базальную мембрану капилляров.

По механизму развития экссудация обусловлена, прежде всего, эффектами медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, кинины, простагландины и др.), а также ПМЯ-лейкоцитами. Важное значение имеет и увеличение гидростатического давления. Например, при застойных явлениях проницаемость повышается всего лишь на 2-4 % но в условиях воспаления рост гидростатического давления в сочетании с повышенным проницаемостью, вызванным медиаторами, является существенным фактором экссудации.

На более поздних этапах воспаления экссудация обусловлена увеличением осмотического и онкотического давления в ткани.

При экссудации вода, соли, мелкие молекулы (мол. масса 1000) свободно проходят через поры межэндотелиальных соединений. Макромолекулы транспортируются в виде пиноцитозных пузырьков эндотелия или через межэндотелиальные щели.

Важное значение в развитии воспалительного отека принадлежит лимфатическому микроциркуляторному руслу. Имеются непостоянные связи внесосудистых тканевых каналов интерстиция с терминальными лимфатическими капиллярами. При наполнении каналов межтканевой жидкостью они как бы опорожняются в межэндотелиальные отверстия, спадаются и отделяются от капилляров, а межэндотелиальные щели закрываются. Считают, что благодаря этому регулируются фильтрация, реабсорбция тканевой жидкости, белков, солей и поддерживается гомеостаз. При воспалении повреждается эндотелий первичных лимфатических капилляров, что ведет к отхождению внесосудистых тканевых каналов от межэндотелиальных щелей, лимфа выходит в ткань. Таким образом, в раннем периоде формируется и остается выраженным до конца воспаления лимфатический отек.

Начиная со стадии артериальной гиперемии и особенно в стадии венозной гиперемии и стаза, лейкоциты покидают сосудистое русло. Выход лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления называется эмиграцией лейкоцитов. Экссудат выполняет важную биологическую роль, так как разбавляет токсины, уменьшая их повреждающий эффект, содержит антитела, инактивирующие микробы, лейкоциты, осуществляющие фагоцитоз поврежденных клеток и микроорганизмов; пирогены, вызывающие лихорадку и, наконец, накапливающиеся цитокины и хемокины стимулируют хемотаксис и иммунитет.

**Пути и механизмы эмиграции лейкоцитов.** Еще И.И. Мечников, изучая последовательность выхода лейкоцитов, отметил, что первыми в очаге воспаления появляются полиморфноядерные лейкоциты, а затем моно- и лимфоциты. Выходу лейкоцитов предшествуют



пристеночное движение и пристеночное стояние лейкоцитов, наблюдаемые особенно отчетливо в стадии венозной гиперемии. Это явление объясняют снижением отрицательного заряда лейкоцитов, а также пристеночным микросвертыванием, в результате чего микрофибриллы тормозят движение лейкоцитов и способствуют их пристеночному стоянию.

По современным данным, полиморфноядерные лейкоциты и мононуклеары (моно- и лимфоциты) выходят через межэндотелиальные щели. Эмиграция мононуклеаров обусловлена образованием особых хемотаксических факторов, начинается позже и продолжается более длительно. В очаге воспаления мононуклеары превращаются в макрофаги и выполняют функции фагоцитоза и стимуляции иммунитета. Выход ПМЯ-лейкоцитов продолжается 2-8 минут. Процесс эмиграции ПМЯ-лейкоцитов достигает наибольшей интенсивности через 6-12 часов. Мононуклеары начинают эмигрировать через 6 часов с максимумом их выхода через 24 часа после повреждения.

Определенное влияние на последовательность эмиграции оказывает и рН очага воспаления. По данным Менкина, при рН, равной 7,4—7,2 накапливаются полиморфноядерные лейкоциты, при рН 7,6—6,8 — преимущественно моно- и лимфоциты. При рН 6,7 в очаге воспаления гибнут все лейкоциты с образованием гноя.

Важное значение в эмиграции лейкоцитов принадлежит хемотаксису (табл.42), т.е. наличию химической чувствительности, обеспечивающей направленное движение лейкоцита к чужеродному объекту или химическому веществу (положительный хемотаксис) или, наоборот, удаление от них (отрицательный хемотаксис) (И.И. Мечников). Формирование хемотаксических факторов (хемокинов) происходит в очаге воспаления. Хемокины появляются при инфекционном и неинфекционном воспалении.

Определенное значение в эмиграции лейкоцитов принадлежит изменению заряда лейкоцитов. По данным А.Д. Адо, в крови лейкоциты имеют заряд 14,6 милливольт, а в очаге воспаления всего лишь 7,2 милливольт. Проникшие через эндотелий лейкоциты некоторое время задерживаются перед базальной мембраной и под действием, вероятно, ферментов, особенно коллагеназы, расщепляют участки базальной мембраны и попадают в очаг воспаления, накапливаясь там. Полагают, что эмиграция ПМЯ-лейкоцитов связана с наличием комплемента в очаге воспаления, а накопление мононуклеаров с наличием патогенных факторов, которые не только способствуют эмиграции, но и делению их в очаге воспаления, что характерно для хронического процесса. Лейкоциты в очаге воспаления, выполняя функцию фагоцитоза, имеют различную продолжительность жизни: нейтрофилы погибают в течение 48 часов, а макрофаги живут много месяцев и лет.

Таким образом, в результате выхода воды, белков, и форменных элементов образуется воспалительный экссудат. Экссудат является следствием только лишь воспалительного процесса.

#### **Типы и характеристика экссудатов**

В зависимости от состава (качества и количества белков, форменных элементов) выделяют серозный, фибринозный, геморрагический,

гнойный экссудат. Если каждый из перечисленных экссудатов инфицируется гнилостными микроорганизмами, то он превращается в гнилостный экссудат.

**Серозный экссудат.** Серозный экссудат нередко образуется при воспалении серозных полостей организма (плевральной, брюшной, оболочки мозга, яичек и т.д.), при котором нарушения проницаемости и эмиграция лейкоцитов проявляются не резко. Это также наблюдается при аллергическом воспалении, укусах насекомых, при ожогах волдырной стадией и др. Удельный вес такого экссудата больше чем 1,018, обнаруживаются белки типа альбуминов и глобулинов, рН снижается только до 7,2, количество лейкоцитов около 3 % в 1 мкл. Осмотическое давление, определяемое по точке замерзания, повышается. Если при воспалении накапливается много слизи, говорят о катаральном воспалении.

**Фибринозный экссудат.** Образуется при дифтерии, скарлатине, дизентерии, когда проницаемость сосудов повышается более резко и в экссудате накапливается крупномолекулярный белок — фибриноген. В очаге воспаления он может свертываться с образованием фибриновой пленки.

**Геморрагический экссудат.** Возникает при резком повреждении сосудистой стенки, что ведет к выходу из сосудов эритроцитов и образованию кровоизлияний. Геморрагический экссудат наблюдается при чуме, сибирской язве, феномене Шварцмана, Артюса.

**Гнойный экссудат.** Если некротизированная ткань в воспаленной области подвергается размягчению и разжижается, такой процесс получил название нагноения. Для его возникновения необходимы три условия: наличие некроза, накопление преимущественно полиморфноядерных лейкоцитов и интенсивное переваривание некротических масс. Без большого количества ПМЯ-лейкоцитов нагноение не происходит. Например, при туберкулезе, лепре, сифилисе, где происходит инфильтрация преимущественно мононуклеарами и, кроме того, подавляется активность протеолиза, нагноение не наблюдается. Переваривание происходит под влиянием протеолитических ферментов, выделяющихся из лизосом нейтрофилов, погибших тканевых клеток и частично микроорганизмов.

Имеются следующие разновидности гнойного воспаления: фурункул (воспаление волосяного фолликула), абсцесс, карбункул, флегмона, эмпиема.

Если гнойное воспаление возникает в серозных полостях, то такое воспаление называется эмпиемой. Если гнойное воспаление носит разлитой характер и распространяется диффузно между тканевыми элементами, мышцами, фасциями оно называется флегмоной.

Гнойный экссудат возникает при обширных воспалительных процессах, особенно вызванных стрепто-, стафилококками и другими биологическими флогогенами. Образующиеся при этом хемотаксические вещества способствуют выходу большого количества ПМЯ-лейкоцитов и лейкоцитарной инфильтрации. В результате резкого снижения рН многие полиморфноядерные лейкоциты гибнут, а при рН 6,7 гибнут все виды лейкоцитов. Из лизосом выделяется большое количество гидроли-

тических ферментов, которые и вызывают лизис лейкоцитов, расщепление белков, жиров и углеводов. Возникает гнойное расплавление и образование гноя. В гное содержатся преимущественно нейтрофильные лейкоциты на различных стадиях разрушения. Они и представляют собой так называемые «гнойные тельца». Кроме этого, в состав гноя входят некротизированная ткань, погибшие макрофаги. В гное нередко содержатся колонии микроорганизмов, грибки.

**Пролиферация в очаге воспаления.** В результате эмиграции лейкоциты накапливаются в очаге воспаления, и это явление получило название воспалительной инфильтрации. Лейкоциты выделяют цитокины и выполняют фагоцитарную функцию в течение нескольких часов, а затем погибают. Вначале гибнут нейтрофилы, а позже и макрофаги, но последние до гибели обеспечивают очищение за счет фагоцитоза очага воспаления от микроорганизмов, поврежденных клеток. Клетки в очаге воспаления выделяют вещества, способные стимулировать пролиферацию. Под влиянием цитокинов (рис.15.3, табл.15.3) начинают размножаться фибробласты, эндотелиальные клетки, которые и образуют так называемую грануляционную ткань, исходом которой является формирование соединительнотканного рубца. Как видно на рис.15.3 образующиеся в очаге воспаления цитокины стимулируют формирование грануляционной ткани и рубца. Контрактивность рубца считают, связана с увеличением в нем миофибробластов, способных к сокращению. Многие специализированные клетки (мышечные, нервные) обычно не регенерируют, и поэтому одним из наиболее частых исходов воспаления может быть замещение поврежденных при воспалении клеток зрелой волокнистой соединительной тканью, а в нервной системе глиальными клетками. Таким образом, одним из исходов воспаления является образование рубца. (рис.15.3)

Если альтеративные изменения при действиях флогогенного фактора незначительные, то воспалительный процесс может завершиться полным восстановлением морфологии и функции органа. Например, ожог или отморожение первой или второй степени. Если воспаление (например, легких, печени, мозга, почек) сопровождается нарушениями функций организма, несовместимыми с жизнью, то это завершается его гибелью.

Общий патогенез воспаления представлен на рисунке 15.2.

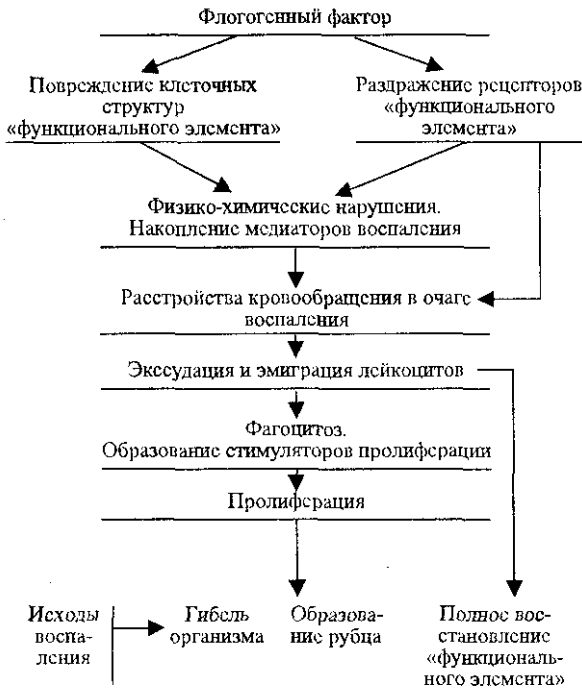


Рис. 15.2. Общий патогенез острого воспаления

Исход воспаления очень важен в хирургической практике. При чем заживление разреза ткани или органа может идти двояким путем: заживление первичным натяжением и заживление вторичным натяжением. Первый вариант бывает, если хирургическая рана заживает без присоединения инфекции, а второй — при ее инфицировании или несостоятельности хирургического шва.

Заживление первичным натяжением включает выход крови в раневую поверхность и ее свертывание с образованием пленки фибрина на поверхности разреза. В первые 24 часа в участке разреза накапливается экссудат, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки. За счет аутолитических процессов и фагоцитоза макрофагами остатков поврежденных клеток раневая поверхность очищается и эпидермис из краев раны в течение 48 часов заполняет раневую поверхность под ступком крови, отстесняя его наружу. Под эпителием образуется грануляционная ткань, состоящая из миофибробластов, вновь образуемых кровеносных и лимфатических сосудов, плазматических клеток, секретирующих иммуноглобулины. В грануляционной ткани образуются коллагеновые и аргирофильные волокна, межклеточное вещество соединительной ткани, т.е. образуется соединительнотканый рубец. В течение четырех недель в рубце уменьшается количество сосудов и других

клеточных элементов и рубец сморщивается. Из-за отсутствия меланоцитов и образуемого ими меланина внешне рубец более светлый, чем прилежащая к нему кожа. При заживлении раны вторичным натяжением динамика заживления остается такой же, однако, растягивается во времени; рубец образуется большой по объему и менее склонный к сокращению. Вторичное заживление более неблагоприятно, ибо рубец может разрываться, образовывать грыжу и чаще образуется келлоид. На заживление ран влияют ряд факторов. Одни из них ускоряют заживление, другие тормозят. Стимулируют заживление ран адекватное кровообращение, нормальное функционирование всех систем организма (особенно системы иммунитета и системы комплемента и фагоцитоза), увеличение минералкортикоидов. Тормозят процессы заживления ран присоединение инфекции, наличие чужеродных предметов в ране, снижение реактивности организма (старческий возраст, голодание, наличие болезней, эмоциональный стресс, избыточное образование глюкокортикоидов).

Таблица 15.3

*Цитокины, стимулирующие рост*

Название	Место образования	Функция
1. Ростовой фактор эндотелия сосудов (VEGF), плацентарный ростовой фактор (PLGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)		Стимуляция миграции, пролиферации и протеолитической активности эндотелиальных клеток (ангиогенез)
2. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G – CSF)	Клетки костного мозга, моноциты, макрофаги	Усиливает рост, дифференцировку и активацию лейкоцитов
3. Моноцитарный колониестимулирующий фактор (M – CSF)	T-лимфоциты, моноциты, макрофаги	Усиливает рост, дифференцировку и активацию макрофагов
4. Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM – CSF)	T-лимфоциты, моноциты, макрофаги	Усиливает рост, дифференцировку и активацию гранулоцитов и моноцитов
5. Трансформирующий фактор роста – бета (TGFβ)	Моноциты, макрофаги, T- и В-лимфоциты, др. клетки	Подавление роста и активности T- и В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток; ускорение пролиферации при воспалении

*Хемокины*

(термин хемокин – производное двух понятий хемотаксис и цитокин).

Все хемокины контролируют движение лейкоцитов в очаге воспаления (хемотаксис), ангиогенез и пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток. Известно около 40 хемокинов. Наиболее исследованные представлены ниже (Г. Н. Дранник, 2004 г.)

Таблица 15.4

<b>Название</b>	<b>Место образования</b>	<b>Функции</b>
1. Нейтрофилы активирующий белок – 1 (IL – 8 или NAP – 1)	Моно-, лимфо-, гранулоциты	Стимуляция хемотаксиса, адгезии, респираторного взрыва, ангиогенеза, секреции гистамина
2. Нейтрофилы активирующий белок – 2 (NAP – 2)	Тромбоциты	Хемотаксис, активация нейтрофилов
3. Тромбоцитарный фактор – 4 (PF – 4)	Тромбоциты	Хемотаксис грануло- и моноцитов, освобождение гистамина из базофилов
4. Рост регулирующий онкоген – альфа (GRO $\alpha$ )	Моноциты, эпителий, эндотелий, опухолевые клетки	Ангиогенез, усиление роста опухоли
5. Интерферон – альфа индуцибельный белок – 10 (IP - 10)	Моноциты, фибробласты, эпителий, эндотелий, клетки тимуса и селезенки	Хемотаксис активированных Т-лимфоцитов, подавление пролиферации эндотелия
6. Продуцируемый стромальными клетками фактор – 1 (SDF – 1)	Клетки печени, мышц	Хемотаксис моноцитов и Т-лимфоцитов, стимуляция роста пре-В-лимфоцитов
7. Монокин, индуцированный гамма – интерфероном (MIG)	Моноциты, макрофаги	Усиление хемотаксиса лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль
8. Моноцитарный хемотрактантный белок – 1 (MCP - 1)	Моноциты, макрофаги, фибробласты, опухолевые клетки	Хемотаксис Т-лимфоцитов и макрофагов
9. Моноцитарный хемотрактантный белок – 3 (MCP - 3)	Моноциты и др. клетки	Хемотаксис эозинофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов
10. Макрофагальный воспалительный белок - 1 $\alpha$ и $\beta$ (MIP - 1 $\alpha$ , $\beta$ )	Моно-, лимфоциты, базофилы, клетки стромы	Хемотаксис моноцитов, Т-лимфоцитов, подавление пролиферации стволовых гемопоэтических клеток
11. Регулятор экспрессии и секреции нормальных Т-клеток (RANTES)	Моноциты, фибробласты, опухолевые клетки	Хемотаксис Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, выделение, гистамина из базофилов
12. Эотаксин (Eotaxin)	Эндотелий, макрофаги, кардиомиоциты, клетки печени, селезенки, тимуса	Хемотаксис эозинофилов
13. Лимфотактин	Тимоциты, активированные Т-лимфоциты	Хемотаксис Т-лимфоцитов
14. Нейротактин	Связан с мембраной клеток мозга, легких, сердца, эндотелия	Хемотаксис гранулоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов

***Свойства важнейших цитокинов, принимающих участие в патогенезе воспаления.***

Цитокины-ростовые факторы, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток крови, в том числе и клеток иммунной системы.

Таблица 15.5

Цитокины	Место образования	Эффекты
1.Фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ )	Гранулоциты, лимфоциты, гладкомышечные клетки, NK-клетки, моноциты, макрофаги.	Цитотоксичность для опухолевых клеток, апоптоген, антиапоптоген (при низких и высоких концентрациях), хемотаксис лейкоцитов, ангиогенный эффект, стимуляция пролиферации T- и В-лимфоцитов, макрофагов. Развитие лихорадки.
2.Интерлейкин - 1 $\alpha, \beta$ (IL- 1 $\alpha, \beta$ )	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, эндотелий.	Острофазные реакции, хемотаксис, стимуляция T-хелперов и В-лимфоцитов, пролиферация эндотелия, увеличение продукции гамма -интерферона, TNF $\alpha$ , IL-6, 8
3.Интерлейкин -3 (IL- 3)	Лейкоциты	Ремоделирование сосудов, усиление продукции нейтрофилов
4. Интерлейкин – 6 (IL- 6) провоспалительный цитокин	Макрофаги, T- и В-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные и эпидермальные микроглиальные клетки, хондроциты, остециты.	Стимуляция острофазной реакции, в том числе и лихорадки, усиление дифференцировки В-клеток и продукция антител ( в кооперации с другими цитокинами CD 4+, CD 8+,T-лимфоцитами)
5. Интерлейкин-8 (IL- 8)	Моноциты, лимфоциты, гранулоциты, NK-клетки, фибробласты, дендритный эндотелий, эпителий, опухолевые клетки.	Положительный хемотаксис для нейтрофилов; адгезия , дегрануляция и респираторный взрыв в нейтрофилах; стимуляция секреции гистамина; стимуляция эндотелиальных клеток (ангиогенный эффект)
6.Интерлейкины 12 и 18 (IL-12 и IL-18)- провоспалительные цитокины	Мононуклеарные фагоциты	Ингибирование ангиогенеза в очаге воспаления путем стимуляции синтеза интерферона (IFN $\gamma$ ); Стимуляция клеточного иммунного ответа.
7.Интерфероны (IFN $\alpha, \beta, \gamma$ )	Клетки, пораженные вирусом, фибробласты, T-лимфоциты.	Неспецифическая противовирусная активность; Антипролиферативный и иммуномодулирующий эффекты; Регуляция обмена веществ и дифференцировки клеток; Подавление опухолевого роста за счет угнетения ангиогенеза (подавление миграции эндотелия, его пролиферации, синтеза IL-8); Апоптогенный эффект.
8. Гранулоцитарно-макрофагальный ростовой фактор (GM-CSF)	Активированные T-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки.	Контроль пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников; Провоспалительный эффект; Ангиогенный эффект (стимуляция пролиферации эндотелия, пролиферация кле-

		ток-предшест-венников)
9.Ростовой фактор эндотелия сосудов (VEGF)-гликопротеин.	Клетки мезенхимального и стромального происхождения (в физиологических условиях), активированные моноциты (макрофаги, гладкомышечные клетки, фибробласты) при гипоксии, ишемии, гипогликемии, стрессе.	Ангиогенез (стимулирует пролиферацию эндотелия, защищает клетки от апоптоза); повышение проницаемости сосудов.
10.Основной фактор роста фибробластов (bFGF).	Макрофаги, фибробласты.	Стимуляция ангиогенеза. Ускорение заживления ран.
11.Регулирующий рост онкоген (GROa).	Моноциты, эпителий, эндотелий, опухолевые клетки.	Усиление ангиогенеза, рост опухолей.
12.Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF).	Тромбоциты, фибробласты, гладкомышечные, эпителиальные макрофагальные клетки.	Ангиогенный (за счет стимуляции образования VEGF).
13. Макрофагально-воспалительный белок-1 (MIP-1)	Макрофаги	Эндогенный пироген (развитие лихорадки)



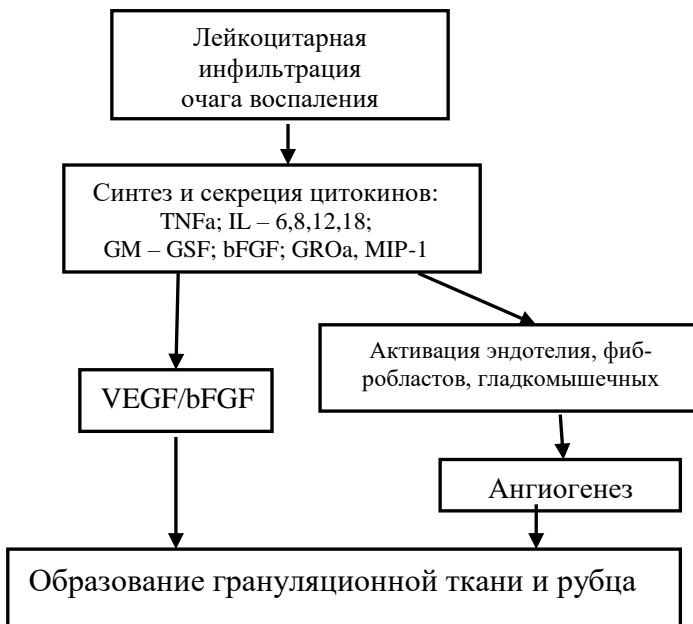


Рис. 15.6 Механизм пролиферации и ангиогенеза в очаге воспаления.

TNFα – фактор некроза опухолей

IL – интерлейкин

GM – GSF – грануляцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор

GROα – рост регулирующий онкоген альфа

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

bFGF – основной фактор роста фибробластов

MIP-1 – макрофагально-воспалительный белок-1

Цитокины - это маленькие белки мембраны клеток. Они отделяются от мембраны клетки и поступают во внеклеточную среду на короткое расстояние и осуществляют регуляторные влияния. Ряд цитокинов представлены в таблицах 15.3, 15.4, 15.5, 15.6.

Они выделяются различными клетками, в том числе лейкоцитами и называются интерлейкинами (ИЛ). Выделяют две группы интерлейкинов:

Провоспалительные: ИЛ-1β, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18.

Интерферон- γ, фактор некроза опухоли –α.

Противовоспалительные: ИЛ-4, ИЛ-10, фактор некроза опухоли-β.

Фактор некроза опухоли α, ИЛ-1, ИЛ-6 усиливают

высвобождение других интерлейкинов, что полагают ведет к хронизации воспаления.

### **Происхождение общих клинических признаков воспаления**

**Покраснение** (rubor) обусловлено развитием артериальной гиперемии, увеличением притока крови с повышенным содержанием кислорода, увеличением количества функционирующих капилляров, в отдельных случаях выходом эритроцитов из сосудов при кровоизлияниях.

**Припухлость** (tumor) объясняется артериальной и венозной гиперемией, экссудацией, эмиграцией лейкоцитов.

**Жар** (calor) обусловлен усилением обмена веществ на ранних стадиях воспаления, притоком крови с более высокой температурой (особенно при воспалении в коже и слизистых, усилением теплоотдачи за счет гиперемии).

**Боль** (dolor) вызывается раздражением рецепторов в очаге воспаления медиаторами воспаления (особенно кининами и простагландинами, изменением рН, осмотического давления, дизонией, механическим раздражением рецепторов в результате припухлости в очаге воспаления). Боль, как известно, является показателем, о котором врач узнает из жалоб больного или при наличии объективных показателей (бледность лица и изменение его мимики, нарушение движения, реакции одергивания, а в тяжелых случаях, наличие стонов и крика).

**Нарушение функции** (functio laesae). При воспалении отмечаются повреждение клеток, нарушение обмена веществ, кровообращения, накопления медиаторов воспаления, изменения электролитного баланса, рН, осмотического и онкотического давления, процессы пролиферации. В этих условиях осуществление функции компонентами функционального элемента, а, следовательно, и органа ограничено или невозможно.

### **Экспериментальные модели воспаления**

В условиях эксперимента можно воспроизвести воспаление при действии любого флогогенного фактора. Инфекционное воспаление моделируется подкожным, внутримышечным, внутриполостным введением живых или автоклавированных кишечной, брюшнотифозной палочек, стрепто-, стафилококка и других микроорганизмов.

Асептическое воспаление вызывается введением подкожно или внутримышечно скипидара, бензина, керосина и других веществ.

Аллергическое (иммунное) воспаление моделируется более сложно. Животное (кролик, собака, морская свинка) предварительно сенсибилизируется трехкратным введением (подкожно, внутривенно) с интервалом в 24 часа сывороткой (бычьей, лошадиной) или двукратно подкожным введением БЦЖ. Через 2—3 недели за счет иммунологических сдвигов наступает максимальная выраженность сенсибилизации. Введение в это время аллергена подкожно, внутримышечно или в любой орган способствует иммунологическому конфликту, что и является причиной аллергического воспаления.

Для моделирования аутоаллергических воспалительных процессов экспериментальным животным вводят экстракты органов (сердце, почки, мозг) в чистом виде или с наполнителем Фреунда. Именно таким образом происходит моделирование поражений сердца, мозга, почек и других органов.

### **Реактивность и воспаление**

Возникновение и развитие воспаления, а также его исход определяется реактивностью организма. В частности, важное значение в формировании воспаления имеет функциональное состояние нервной системы. В состоянии сна, а также зимней спячки животных, воспаление, хотя и развивается, но менее выражено, ибо ослабляются сосудистые реакции, экссудация и эмиграция лейкоцитов. Описана возможность воспроизведения воспаления у людей с явлениями покраснения и припухлости путем гипнотического внушения. Роль симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в патогенезе воспаления показаны в работах Д.Е. Альперна. Десимпатизация вызывалась у собак в поясничной области. Спустя десять дней моделировали воспаление на внутренней стороне обеих бедер путем прикладывания к коже на три минуты плоскодонных пробирок одинакового диаметра с кипятком. На стороне десимпатизации воспаление было выражено сильнее, но меньше было некротических изменений, а процесс заживления наступал раньше (на 4—5 дней) по сравнению с контрольным участком. Аналогичный эффект наблюдался при введении ацетилхолина. При раздражении симпатических нервов воспаление протекает вяло и более длительно. Установлено торможение воспаления при введении адреналина.

Эндокринная система, являясь важным механизмом реактивности, также существенно влияет на воспаление. В клубочковой зоне коры надпочечников образуется минералокортикоид альдостерон, который при избыточной секреции изменяет водно-электролитный баланс организма, усиливает и ускоряет течение воспаления, что проявляется в повышении проницаемости сосудов, экссудации, эмиграции и фагоцитозе, пролиферации клеток. Избыточное образование тироксина и трийодтиронина в щитовидной железе и связанное с этим усиление окислительно-восстановительных реакций ускоряет воспаление. Таким образом, альдостерон и гормоны щитовидной железы при их избыточном образовании обладают провоспалительным действием. Наоборот, избыточное введение извне или гиперсекреция в организме глюкокортикоидов оказывает противовоспалительный эффект, ибо эти вещества уменьшают проницаемость мембран, тормозят экссудацию и эмиграцию лейкоцитов, фагоцитоз, образование медиаторов воспаления, угнетают иммунитет в результате торможения митозов, в том числе лимфоидных клеток, и приводят к инволюции тимиколимфатической системы. Инсулин сам по себе не оказывает существенного влияния на воспаление, но в условиях его дефицита (например, при сахарном диабете) активируются контринсулярные гормоны, особенно глюкокортикоиды. При этом ослабляется иммунитет, и у больных часто возникают грибковые и ин-

фекционные процессы, и особенно фурункулез, который нередко заканчивается летальным исходом. Глюкокортикоиды при этом также тормозят пролиферативные процессы в очаге воспаления.

Недостаточная эффективность иммунологических механизмов у детей и в старческом возрасте, угнетение иммунитета иммунодепрессантами, голодание являются причиной снижения интенсивности воспаления, в результате чего инфекционные процессы протекают атипично или, как в детском возрасте, заканчиваются формированием древней формы инфекционного процесса—сепсиса. Поэтому образование любого гнойного очага на коже ребенка требует немедленного лечения (Н.Т. Шутова, Е.Д. Черникова).

### **Общие реакции при воспалении**

В зависимости от интенсивности и локализации воспаления оно может сопровождаться общими реакциями в виде нарушений нервной и эндокринной систем, в том числе симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитием лихорадки, лейкоцитоза, изменением обмена веществ в организме. Обычно при воспалении, в результате участия макрофагов в резорбции чужеродных антигенов и образующихся цитокинов стимулируется иммунитет. В конечном итоге возможно нарушение функций различных органов и систем организма.

### **Биологическое значение воспаления**

С общебиологической точки зрения воспалительная реакция выработана в ходе эволюции и поэтому является защитно-приспособительной. Уже то, что на смену древней форме инфекционного процесса — сепсиса сформировался местный инфекционный процесс в виде воспаления, свидетельствует о защитной роли очага воспаления. Фиксация в очаге воспаления биологических возбудителей происходит вследствие расстройств крово- и лимфообращения, в результате фагоцитоза, иммунологических реакций, а также бактерицидного действия экссудата и ферментов на микроорганизмы, которые погибают и резорбируются. Кроме этого, необходимо учесть резко повышенную проницаемость сосудов, в результате чего микроорганизмы и чужеродные вещества могут интенсивно выделяться в очаг воспаления и подвергаться там уничтожению и резорбции. Наконец, защитное значение очага воспаления проявляется и в том, что за счет происходящих в очаге воспаления пролиферации и регенерации осуществляется восстановление функционального элемента, хотя бы даже за счет рубца. В то же время, альтерация в очаге воспаления ведет к нарушению специализированных клеточных элементов, которые обычно не регенерируют и замещаются фиброзной тканью с нарушениями функций ткани или органа. Поэтому при воспалении для лечения часто используются противовоспалительные средства.

## Общие принципы патогенетической терапии воспаления

Воспаление представляет собой цепь причинно-следственных отношений, где предыдущее звено влияет на последующее и в конечном итоге на пролиферацию, следствием которой является формирование рубцовых (фиброзных) изменений. Отсюда используемые для лечения противовоспалительные средства могут оказывать влияние на одно или несколько звеньев патогенеза воспаления (стабилизацию мембран лизосом, торможение образования медиаторов воспаления, проницаемости сосудов, эмиграции, фагоцитоза и даже пролиферации), ингибируя, таким образом, воспаление в целом.

В зависимости от характера воспаления используются специфическая и неспецифическая терапия. Первая направлена на уничтожение биологического возбудителя (антибиотики, лечебные сыворотки, противотуберкулезные средства и др.), которые обладают как бактерицидным действием, так и, являясь составной частью обмена веществ микроорганизма, нарушают его жизнедеятельность, облегчая разрушение и фагоцитоз. Поэтому уничтожение микроорганизмов или предотвращение действия аллергена являются одной из важных задач в профилактике и лечении инфекционного и аллергического воспаления.

К неспецифическим воздействиям относится влияние измененной температуры, раздражающих веществ на воспаление. Тепло (сухое и влажное, горячий парафин, ультразвук), а также раздражающие средства — горчичники, банки, смазывание скипидаром, йодом) улучшают крово- и лимфообращение, увеличивают гиперемию, экссудацию, эмиграцию лейкоцитов, фагоцитоз, что обеспечивает и ускорение воспаления. Холод, наоборот, тормозит вышеназванные звенья патогенеза воспаления и, таким образом, угнетает его интенсивность.

Противовоспалительное действие антигистаминных препаратов обусловлено торможением мобилизации или блокадой рецепторов гистамина обменных сосудов, вследствие чего тормозится расширение сосудов и проницаемость, особенно венул.

Аспирин, амидопирин, фенилбутазон стабилизируют мембраны лизосом и тормозят образование медиаторов — кининов, простагландинов, серотонина, фактора проницаемости. Более сильным противовоспалительным действием обладают индометацин и бруфен, которые действуют в 10—30 раз эффективнее фенилбутазона и аспирина. Ряд противовоспалительных веществ типа флавоноидов (ругин, венорутон и др.) снижают проницаемость сосудов, улучшают реологию крови и венозное кровообращение.

Для лечения воспаления, особенно аллергического, широко используются глюкокортикоиды, ибо они обеспечивают стабилизацию мембран лизосом, снижение проницаемости, экссудации и эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, угнетают иммунитет и пролиферацию клеток в очаге воспаления, что в целом тормозит воспаление и, в то же время, является причиной вялого заживления ран. Учитывая указанные

выше эффекты, глюкокортикоиды наиболее широко используются при аллергическом воспалении. Иммунодепрессанты (алкилирующие соединения, циклофосфамид, 6-меркаптопурин и др.), тормозя митоз и угнетая иммунитет, подавляют воспаление, особенно аллергическое.

Широкое применение в лечении воспаления нашли протеолитические ферменты — пепсин, трипсин, хемотрипсин. Они наиболее эффективно очищают раневую поверхность и, таким образом, ускоряют заживление ран и их грануляцию. Наоборот, антипротеазные препараты — Е-аминокапроновая кислота, тразилол, иникрол и другие обладают противовоспалительным действием.

Таким образом, основу патогенетической терапии воспаления составляет подавление или стимуляция одного или нескольких звеньев патогенеза воспаления.

### **Хроническое воспаление**

Механизмы превращения острого воспаления в хроническое сложны и полностью не изучены. Известно, что морфологически острое воспаление характеризуется полиморфоядерной, а хроническое — мононуклеарной инфильтрацией.

Полагают, что острое воспаление развивается в случае, когда раздражитель, продукты его распада, поврежденные клеточные элементы подвергаются деградации фагоцитами, гной удаляется, а возникший экссудат рассасывается.

Это во многом определяется состоянием специфической (иммунопатологической) и неспецифической (клеточной и гуморальной) защиты.

Формированию хронического воспаления, которое, как правило, носит пролиферативный характер, способствует наличие раздражителя в очаге воспаления, образование эндогенных антигенов и наличие эндогенных факторов, которые изменяют тип клеток и их функцию в очаге воспаления.

Действительно, если раздражитель устойчив к действию фагоцитов (возбудители туберкулеза, лепры, сифилиса, сыпного и брюшного тифа, частицы асбеста, угольной пыли, инородные тела) или фагоцитоз ослаблен за счет формирования врожденного или приобретенного иммунодефицита (голодание, сахарный диабет, избыток глюкокортикоидов, потеря белка, действие ионизирующих излучений) наблюдается тенденция к хронизации процесса.

Важной причиной формирования хронического воспаления является образование эндогенных антигенов при аутоиммунных процессах (системной красной волчанке, гломерулонефрите, тиреоидите Хашимито, склеродермии и др.).

Среди эндогенных факторов (лимфокинов), обеспечивающих хронизацию воспаления называют митогенетические факторы, которые образуются в очаге воспаления и стимулируют деление мононуклеарных клеток.

Это положение базируется на предположении, что выход ПМЯ-лейкоцитов и мононуклеаров в очаг воспаления обусловлен различными факторами очага воспаления (для ПМЯ-лейкоцитов это комплемент и продукты его превращения, а для моноцитов, макрофагов — митогенный миграцию ингибирующий фактор).

Среди других эндогенных факторов необходимо, вероятно, назвать активацию ингибитора хемотаксиса, которые наблюдаются при гломерулонефрите, циррозе печени, в результате чего тормозится выход в очаг воспаления фагоцитов, а воспаление приобретает хронический характер.

При хроническом воспалении, как правило, вместо альтеративных и экссудативных изменений в очаге воспаления на первый план выступают пролиферативные. При этом образуются очаговые или диффузные инфильтраты: полиморфно-клеточные, лимфоцитарно-моноцитарные, макрофагальные, плазмоклеточные, эпителиоклеточные, гигантоклеточные. Такое воспаление получило название пролиферативного или продуктивного воспаления. Оно может развиваться в любом органе и в зависимости от характера классифицируется на интерстициальное (межучточное), гранулематозное и воспаление в виде полипов и кондилом.

**Интерстициальное воспаление** характеризуется образованием в строме миокарда, печени, почек, легких инфильтрата, состоящего из гистиоцитов, моноцитов, лимфоцитов, плазматических клеток, единичных нейтрофилов и завершается образованием соединительной ткани — соединительно-тканым рубцом.

**Гранулематозное воспаление** наблюдается при туберкулезе, лепре, сифилисе, сыпном и брюшном тифе, бруцеллезе, склероме, а также при пневмокониозах (силикоз, асбестоз). Отличительной особенностью грануляционного воспаления является образование гранулемы (бугорка). В классическом виде, например при туберкулезе, она состоит из лимфоцитов, эпителиоидных, гигантских клеток Пирогова-Ланганса с центром казеозного некроза и окружена фиброзной капсулой. Исходом гранулемы, как правило, является некроз с последующим замещением соединительной тканью, т.е. склерозом.

При хроническом воспалении слизистых носа, желудка, кишечника, матки за счет раздражения эпителия и стромы возникает разрастание железистого эпителия и соединительной ткани, что приводит к образованию сосочков, называемых полипами (полипозное воспаление). Если постоянно раздражается плоский эпителий и строма, то возникающие сосочковые образования с острым концом получили название кондилом (кондиломатозное воспаление). Наиболее часто они образуются при гонорее и сифилисе.

## ГЛАВА 16. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОВЫШЕННОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА

Поддержание температуры тела на постоянном уровне характерно для гомойотерных животных и человека. Но даже в условиях нормы наблюдаются суточные колебания температуры, которые получили название циркадного ритма. Для него характерна самая низкая температура в 3 часа ночи и самая высокая — в 17—18 часов дня. Это так называемые точки надира и зенита. Такой суточный ритм отсутствует у новорожденных детей и детей раннего возраста. Он устанавливается и становится устойчивым со 2-го года жизни ребенка. Кроме того, важной особенностью считается то, что у детей температура тела выше по сравнению со взрослыми. Суточные колебания температуры объясняются изменениями метаболизма вследствие циклических изменений функций нервной, эндокринной систем и обмена веществ. Согласно современным представлениям регуляция температуры тела осуществляется центром терморегуляции, локализованным в преоптической области переднего гипоталамуса, где выделяют так называемые зоны — «термостат» и «установочная точка». Считают, что в зоне «термостата» находятся центральные температурные рецепторы, раздражение которых происходит притекающей кровью и сюда же поступает информация о состоянии температуры тела, температуры органов и тканей от периферических температурных рецепторов. Благодаря этому и обеспечивается поддержание температуры на постоянном уровне. Последнее осуществляется за счет изменения функций нервных клеток «установочной точки» под влиянием той информации, которая поступает к «установочной точке» от «термостата». «Установочная точка» названа так потому, что за счет изменения ее функций включаются эфферентные звенья нервной и эндокринной систем, в результате чего меняются процессы теплопродукции и теплоотдачи в организме. Путем изменения тканевого метаболизма, диаметра сосудов, особенно кожи, интенсивности кожного кровотока, изменения мышечного тонуса, дрожания и, наконец, потоотделения обеспечивается нормальная регуляция температуры тела. Установлены и центральные медиаторы терморегуляции. Для зоны «термостата» это — норадреналин и серотонин, а для «установочной точки» — ацетилхолин. Функция «установочной точки» резко меняется при изменении концентрации  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$ . Под влиянием накопления в «установочной точке» ацетилхолина и  $\text{Ca}^{++}$  теплоотдача возрастает и температура тела может снижаться, в то время как при искусственном введении  $\text{Na}^+$  в эту зону теплоотдача уменьшается, а температура тела может повышаться.



Таблица 16.1

**Причины, механизмы, общие принципы тактики врача  
при повышенной температуре тела у человека**

Классификация состояний человека с повышенной температурой тела	Причины	Механизмы повышения температуры тела	Общие принципы лечения
Л И Х О Р А Д К А	1. Бактериальное и вирусное воспаление 2. Асептическое воспаление (инфаркт миокарда, легких, тромбоз сосудов мозга, переломы костей, прорезывание зубов, аллергия) 3. Сепсис 4. Вирусные заболевания. 5. Малярия.	Активная перестройка центров терморегуляции под влиянием простагландинов с активным изменением уровня теплопродукции и теплоотдачи; температура тела повышается	Этиотропное лечение, направленное на уменьшение образования экзо- и эндогенных пирогенов (антибиотики и сульфаниламиды), симпатоматическое — жаропонижающие средства (аспирин, амидопирин, парацетамол), иногда в сочетании с наружным охлаждением тела
Г И П Е Р Т Е Р М И Я	1. Повышенная температура (нередко влажность) окружающей среды 2. Гипертиреоз 3. Действие лекарств (атропин, атропин содержащие растения — белена, красавка, кофеин, аспирин и др.) 4. Отравление психотропными, антидепрессантами, ингибиторами МАО, фенотиозинами 5. Травма мозга 6. Действие веществ, разобщающих окисление и фосфорилирование (2,4-динитрофенол, амитал, прогестерон)	Нарушение терморегуляции, при котором (происходит ли увеличение теплообразования или ограничение его выделения из организма или оба эти процесса) теплоотдача не обеспечивает поддержание постоянства температуры тела	Наружное охлаждение иногда в сочетании с гипотермическими средствами

Различные противолихорадочные средства, используемые в медицине, не влияют на нейромедиаторы в центре терморегуляции и, поэтому, не снижают температуру тела ниже нормы.

Повышение температуры тела является очень частым симптомом различных заболеваний и наблюдается практически при двух типовых процессах, происходящих в организме — лихорадке и перегревании (табл. 16.1), которые, как видно из таблицы, отличаются друг от друга, как по этиологии, так и по патогенезу, а, следовательно, и различной

тактикой врача при лечении заболеваний, сопровождаемых лихорадкой и гипертермией.

В развитии лихорадки и перегревания можно обнаружить сходство и различие:

Сходство: Повышение температуры тела при лихорадке и перегревании.

Различие: 1. По этиологии: лихорадка развивается при действии пирогенов, а перегревание в результате избыточного образования тепла в организме (эндогенное перегревание) или действия внешних источников повышенной температуры (обогреватели, высокая внешняя температура и влажность)

2. По механизму развития: лихорадка развивается в результате активной перестройки теплообмена (телопродукции и теплоотдачи на новый более высокий уровень).

Перегревание развивается в результате нарушения терморегуляции, т.е. неспособности теплоотдачи поддерживать температурный гомеостаз организма.

3. При лихорадке температура тела поднимается только до определенного уровня, определяемым количеством простагландинов в центре терморегуляции.

При перегревании температура тела повышается вплоть до гибели организма.

4. Лихорадка развивается только у теплокровных организмов (т.е. у тех, температура тела которых не зависит от температуры окружающей среды).

Перегревание развивается у всех живых существ.

5. Принципы лечения лихорадки и перегревания различны (см. табл. 16.1)

Температурный гомеостаз теплокровных и человека является одним из необходимых условий для оптимального существования. Поддержание температуры на строго определенном уровне (гомойотермия) осуществляется у теплокровных и человека за счет двух важнейших процессов — теплоотдачи и теплопродукции, или иначе — механизмов физической и химической терморегуляции.

### **Теплопродукция**

Хорошо известно, что организмы теплокровных находятся в постоянном термодинамическом неравновесии со средой. Поддержание температуры в организме требует образования энергии, источником которой является пища.

Образование тепла в организме человека и теплокровных животных осуществляется за счет биохимических процессов (несократительный термогенез) и сокращения поперечно-полосатой мускулатуры (сократительный термогенез).

Известно, что в 1 грамм-моле глюкозы (180 г глюкозы) заключено 686000 калорий. Для образования 1 моля АТФ необходимо наличие энергетического субстрата (глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты).

Основным энергетическим субстратом для большинства клеток является глюкоза.

В процессе гликолиза каждый моль глюкозы выделяет 56000 калорий, из них 24000 кал идет на образование 2 молей АТФ, а остальное количество, т.е. примерно свыше 50% выделяется в виде тепла. В ходе превращения 1 грамм-моля глюкозы 456000 кал идет на образование АТФ, а остальные из 686000 кал, заключенных в 1 грамм-моле глюкозы выделяется в виде свободной (первичной) теплоты, т.е. 60-70% энергии глюкозы идет на образование АТФ и 30-40% выделяется в виде первичной теплоты.

Важным источником образования тепла, особенно в условиях патологии является разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования. Оно связано с набуханием митохондрий и наблюдается при действии 2,4-динитроферола, избытке катехоламинов, тироксина. При этом меньше энергии энергетического субстрата используется на образование химических связей АТФ и больше выделяется в виде первичной теплоты.

АТФ используется для разнообразных процессов в клетке. При этом при ее распаде энергия химических связей выделяется в виде тепла, и такая теплота получила название вторичной.

Особенно АТФ необходима для осуществления сокращения поперечно-полосатой мускулатуры. При мышечном сокращении потребление АТФ возрастает примерно в 150 раз, что и обеспечивает кроме сокращения быстрое и в больших количествах выделение тепла. Это так называемый «сократительный термогенез».

В условиях покоя потребление энергии человеком среднего веса равно 1800—2000 ккал/сутки, что и составляет основной обмен. На что же используется эта энергия? Подсчитано, что 60—70 % всей свободной энергии, поступающей в организм из пищи, используется для синтеза АТФ. Остальная энергия пищи выделяется из организма в виде так называемой «первичной теплоты». В свою очередь, последующее расщепление АТФ сопровождается выделением тепла. Вся энергия, аккумулированная в макроэргах, в том числе и АТФ, идет для осуществления биологических и биохимических процессов в клетках.

Значительное количество энергии утилизируется для синтеза веществ в организме. Так, только лишь белки некоторых ферментов обновляются за один час на 10 %. Полагают, что 90 % химической работы сердца идет на синтез белка. Энергия необходима также для синтеза полисахаридов и липидов. Для осуществления синтеза белков, полисахаридов и липидов в условиях покоя расходуется 415 ккал/сутки.

Работа сердца, дыхательных мышц и желудочно-кишечного тракта требует 10—15 % энергии основного обмена.

В настоящее время считается общепризнанным, что для осуществления осмотической работы живой клетки необходима энергия. Это значит, что перенос ионов против градиента концентрации требует расхода энергии в клетке. В целом, по ориентировочным подсчетам, на поддержание ионных градиентов используется 215 ккал/сутки. Кроме того, процесс проведения и передачи импульсов также нуждается в обеспечении энергией.

Таким образом, в условиях физиологического покоя энергия используется для синтеза АТФ, белков, полисахаридов, липидов на поддержание неравенства концентраций электролитов между клеткой и околоклеточной средой и в небольшом количестве - для работы мышц. Следовательно, энергия пищи обеспечивает в организме три важнейших вида работы - химическую, механическую и осмотическую. Уменьшение или прекращение первого вида работы ведет к деструкции элементов клетки, второй - к гипо- и адинамии, а третьей - к потере возбудимости - важнейшего свойства нервной и мышечной ткани (К.П. Иванов).

При совершении физической работы потребление организмом энергии резко возрастает. Достаточно сказать, что человек среднего веса, поднимаясь по лестнице в течение часа, затрачивает примерно 1000 ккал. При холодовой мышечной дрожи теплопродукция целостного организма возрастает. В этом случае теплопродукция за сутки может увеличиться в три раза в сравнении с основным обменом. В этом плане представляют интерес данные, приведенные в монографии К.П. Иванова «Биоэнергетика и температурный гомеостазис». «Человек при беге потребляет столько энергии на единицу веса, сколько потребляет ее океанский пароход; муха в полете в этом смысле сравнима с автомобилем, а бактерии - с реактивным самолетом». Таким образом, 60 - 70 % энергии пищевых продуктов используется для осуществления трех видов работ - синтеза, механической и осмотической. Остальная часть энергии пищи не утилизируется, тратится в виде первичной теплоты и принимает участие в поддержании температурного гомеостаза в организме.

Клетки животных являются гетеротрофами, т.е. существуют за счет энергии аэробного и анаэробного окисления. Окислительные процессы в клетках протекают по двум взаимосвязанным путям - нефосфорилирующего и фосфорилирующего окисления, приводящего к синтезу макроэргов. Оба указанные пути окисления взаимно обусловлены. Разобщение их ведет к тому, что часть энергии, рассеиваемой в виде первичной теплоты, возрастает, а часть ее, которая идет на образование макроэргов, уменьшается. При снижении внешней температуры увеличивается метаболическая активность организма. Контроль осуществляется центром теплообразования, находящимся в преоптической области переднего гипоталамуса, реализация этих влияний происходит по симпатической нервной системе, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-щитовидной системам. Эффекторным звеном является усиление метаболической активности (несократительный термогенез). При недостаточности этого механизма начинаются произвольные сокращения скелетной мускулатуры и озноб (сократительный термогенез). Во время дрожания очень много энергии выделяется в виде тепла.

## ТЕПЛОТДАЧА

Тепло, образуемое в живом организме, должно выводиться, ибо в противном случае, накапливаясь, может вызвать повышение температуры тела и, в конечном итоге, гибель. Если внезапно прекратить теплоотдачу, то даже в состоянии полного покоя опасные для жизни явления

перегревания (гипертермии) наступают через 3-4 часа. В условиях мышечной работы перегревание наступает в несколько раз быстрее.

Поддержание температуры тела гомойотерных и человека осуществляется также с помощью теплоотдачи, реализующейся за счет физиологических механизмов изменения диаметра сосудов, интенсивности кровотока и потоотделения. Непосредственная потеря тепла в окружающую среду обеспечивается физическими реакциями теплопроводения, теплоизлучения, испарения жидкости.

Первые два пути реализуются путем изменения интенсивности кровотока, последний — за счет потоотделения.

Теплоизлучение и теплопроводение функционируют в условиях, когда температура окружающей среды меньше температуры тела, точнее кожи. Потеря организмом тепла этими путями полностью прекращается при температуре окружающей среды выше температуры тела. В этом случае единственным путем теплоотдачи остается испарение пота. Известно, что для испарения 1 г воды требуется затратить 580 кал. Если учесть, что за сутки человек может терять 10—12 литров пота, станет понятным эффективность данного механизма терморегуляции. Вместе с потом теряется  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . При резком и длительном потоотделении может возникнуть дефицит хлористого натрия и как следствие — снижение АД.

Как указано выше, величина теплоотдачи обусловлена во многом интенсивностью кровотока. Известно, например, что при переходе от холода к теплу за счет расширения кожных сосудов и ускорения кровотока теплоотдача возрастает в восемь раз.

У животных теплоотдача также осуществляется с помощью сосудистых реакций и испарения жидкости. Так, у грызунов тепло теряется через кожу хвоста, а у собак 60 % всего тепла выделяется за счет тепловой одышки, испарения жидкости с языка и дыхательных путей.

При температуре окружающей среды выше температуры тела и относительной влажности 100 % теплоотдача всеми тремя путями полностью прекращается. В этих условиях развивается перегревание, при котором температура тела начинает повышаться.

Наряду с гипоталамусом в терморегуляции принимает участие кора мозга и некоторые центры спинного мозга.

Таким образом, осуществление теплорегуляции и поддержание температуры на постоянном уровне обусловлено координированным взаимодействием процессов теплообразования и теплоотдачи, которые, в свою очередь, контролируются различными звеньями нервной и эндокринной систем.

При уменьшении теплоотдачи и увеличении теплопродукции температура тела повышается.

В условиях патологии кроме перегревания может развиваться особый процесс — лихорадка.

**Лихорадка** - это типовой, выработанный в ходе эволюции патологический процесс (патологическая реакция), возникающий при действии на организм пирогенов и характеризующийся повышением температуры тела вследствие активной перестройки теплообмена на новый более высокий уровень.

Анализируя это определение, можно сказать, что лихорадку вызывают различные факторы, но патогенез ее во всех случаях одинаков. Поэтому эта реакция и названа типовой.

Лихорадка как процесс формируется на определенном этапе эволюционного развития и наблюдается только у гомойотермных животных и человека. Лихорадит организм с сохраненной функцией теплообмена, ибо повышение температуры есть следствие активной деятельности аппарата терморегуляции. При повреждении аппарата терморегуляции формирование лихорадки невозможно. Повышенная температура при лихорадке может переноситься человеком многие не только часы, но дни и даже недели, в то время как при перегревании гибель организма может произойти при высокой температуре уже через несколько часов, а при злокачественной его форме - десятков минут. Эти различия станут особенно понятны, если учесть различие механизмов этих процессов. Так, если при лихорадке организм активно изменяет терморегуляцию и поддерживает на новом высоком уровне, то при гипертермии механизмы терморегуляции нарушены, прежде всего, за счет несостоятельности теплоотдачи в поддержании постоянства температуры тела. Кроме того, максимальное повышение температуры тела при перегревании возможно до 44-45 °С, а при лихорадке только до 42,2 °С. Таким образом, при лихорадке температура тела повышается благодаря активной и целенаправленной деятельности аппарата терморегуляции, а при перегревании — вследствие несостоятельности механизмов теплоотдачи, несмотря на максимально высокий уровень их функционирования.

### **Этиология лихорадки**

Вещества, вызывающие лихорадку, называются пирогенами. Термин «пироген» был предложен в 1875 году Бурдон-Зандерсоном. Такое название получила субстанция, выделенная из гнилого мяса, не содержащая живых микробов и вызывавшая при введении животным повышение температуры. Различают экзо- и эндогенные пирогены. В 10% случаев у взрослых и в 19% у детей (Карташов В.В.) врач не может установить причину лихорадки. Это так называемая «лихорадка неясного генеза».

#### *Экзогенные пирогены*

Изучение пирогенных свойств различных видов бактерий показало, что этой активностью характеризуются как патогенные, так и непатогенные бактерии. Основным пирогенным действием обладают липополисахариды, являющиеся составной частью эндотоксинов. Показано, что токсические свойства липополисахаридов превышают пирогенные в несколько тысяч раз. Одним из часто используемых пирогенов липополисахаридной природы является пирогенал, полученный П.З. Будницкой в 1957-1963 годах.

Все препараты липополисахаридного комплекса бактерий вызывают лихорадку, однако при введении высоких доз может наблюдаться,

наоборот, снижение температуры, вероятно вследствие повреждения центров терморегуляции.

Белковые компоненты экзотоксинов ряда возбудителей инфекций (дизентерия, паратиф, туберкулез) также способны вызывать лихорадку. При воздействии высокой температуры на белковые компоненты бактерий их пирогенное действие исчезает, в то время как пирогенные свойства липополисахаридные комплексов сохраняются.

Пирогенной активностью обладают вирусы и продукты их метаболизма (например, среда, в которой они выращиваются).

Сейчас не вызывает сомнения пирогенное действие грибов, гельминтов и простейших. Кроме того, пирогенной активностью обладают белки, липиды, и другие вещества, вводимые в организм человека.

### *Эндогенные пирогены*

Согласно современным представлениям, экзогенные пирогены опосредуют свое действие на организм через образование эндогенных пирогенов, функцию которых выполняют цитокины IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  (см. табл. 15.3-15.5). Действительно, повышение температуры в ответ на действие бактериальных пирогенов происходит спустя значительный латентный период. Даже при внутривенном введении бактериальных эндотоксинов лихорадка начинает развиваться через 90 минут после инъекции.

Экспериментальное доказательство наличия эндогенных пирогенов было получено Аткинс и Вуд в 1955 году. Опыт проводился на трех группах кроликов, две из которых были интактны, а у третьей заранее было достигнуто состояние толерантности к определенному экзогенному бактериальному пирогену. Первым интактным животным вводился экзогенный пироген и через различные промежутки времени (15, 30, 60, 120 минут) у них забиралась кровь для получения сыворотки. Каждая порция сыворотки крови первого животного вводилась второму (интактному) и третьему (толерантному) кроликам. При введении животным порции сыворотки, полученной у первых животных через 15 минут после пирогенного воздействия, температура тела повышается только у второго (интактного) кролика, а у третьего (толерантного) не изменилась. Следовательно, в этой 15-минутной порции сыворотки содержится лишь введенный первому животному внешний пироген, к которому толерантное животное нечувствительно. 30-минутная порция сыворотки почти не вызывает лихорадки ни у второго, ни у третьего животного, следовательно, через 30 минут у первого животного введенный внешний пироген исчезает из крови. 60- и 120-минутные порции сыворотки вызывают лихорадку и у интактного, и у толерантного кроликов. Поскольку толерантный кролик не способен отвечать лихорадкой на внешний пироген, необходимо признать, что лихорадку у него вызывает новый, эндогенный пироген, появившийся в крови первого кролика через 1-2 часа после действия внешнего пирогена.

Основным источником эндогенного пирогена являются гранулоциты, макрофаги, лимфоциты крови. Готовые пирогены в лейкоцитах не содержатся, они образуют их в процессе жизнедеятельности. Если

лейкоциты предварительно разрушить замораживанием и оттаиванием или подавить в них окислительное фосфорилирование или гликолиз, то они теряют способность выделять внутренний пироген при контакте с микробным липополисахаридом в описанном выше опыте.

Гранулоциты крови не являются единственным источником внутреннего пирогена. Кроме гранулоцитов образование эндогенного пирогена обеспечивают и мононуклеарные клетки крови, лимфоциты. Установлено, что тканевые макрофаги более активны в пирогенном отношении, чем моноциты крови. Сравнительный анализ бактериального и лейкоцитарного пирогена показал, что при высокой температуре пирогенные свойства лейкоцитарного пирогена исчезают, а бактериального не меняются. Латентный период при введении лейкоцитарного пирогена очень короткий, а бактериального — значительный. По отношению к бактериальному пирогену формируется толерантность, а к лейкоцитарному нет. Эндогенный пирогены являются важным фактором стимуляции иммунитета при воспалении и лихорадке.

Эндогенные пирогены являются наиболее адекватными раздражителями центров терморегуляции. Доказано, что из крови они быстро проникают в преоптическую область переднего гипоталамуса и вызывают изменения функционального состояния нейронов «установочной точки», за счет образующихся здесь простагландинов  $E_1$  и  $E_2$ .

Сравнение биологического действия экзо- и эндопирогенов показало, что, если при ежедневном введении бактериальных пирогенов в течение 7—10 дней наступает толерантность, то инъекции эндогенных пирогенов не приводят к формированию толерантности, хотя элементы снижения температурной реакции наблюдаются.

### **Патогенез лихорадки**

По современным представлениям, при развитии лихорадки эндогенные пирогены из крови поступают в центр терморегуляции, где в термоустановочной области активируют фермент простагландинсинтетазу, принимающий участие в образовании простагландинов  $E_1$  и  $E_2$ . Под их влиянием температура «установочной точки» повышается, в результате чего нормальная температура крови воспринимается как пониженная. Следствием этого является активация центра теплопродукции и понижение активности центра теплоотдачи, т.е. активное изменение уровня терморегуляции, что и составляет основу лихорадочной реакции.

Эффекторное звено, благодаря которому измененная функциональная активность центров теплопродукции приводит к повышению температуры тела, включает вегетативные, соматические нервные проводники и железы внутренней секреции. Известно, что парасимпатические влияния, осуществляемые преимущественно через мускариновые чувствительные холинореактивные системы, обеспечивают активацию процессов теплоотдачи путем усиления саливации, потоотделения, кровообращения в коже и слизистых. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что адренэргические механизмы ответственны преимущественно за изменения теплопродукции. При этом несомнен-



ную роль играет непосредственный метаболический эффект катехоламинов, заключающийся в разобщении дыхания и фосфорилирования. Этот, способствующий повышению теплообразования, эффект при лихорадке является вторичным по отношению к изменениям функционального состояния центров теплорегуляции, тогда как, напомним еще раз, при эндогенном перегревании соотношение обратное — разобщение окисления и фосфорилирования первично, а сдвиги в деятельности центров вторичны. Помимо этого катехоламины, вызывая спазм периферических сосудов, ограничивают теплоотдачу. Несомненное значение в механизмах эффекторного ответа на функциональные сдвиги в центрах теплорегуляции имеет изменение деятельности желез внутренней секреции и, прежде всего, щитовидной железы. Формирование лихорадки обычно сопровождается усилением инкреции тироксина, что является одним из важных путей увеличения теплопродукции за счет усиления окислительных процессов и их разобщения с фосфорилированием. Не вызывает сомнения и вовлечение в эффекторное звено лихорадочной реакции гормонов других эндокринных желез, в частности, инсулина, кортикостероидов. Общий патогенез лихорадки представлен на рисунке 16.1.

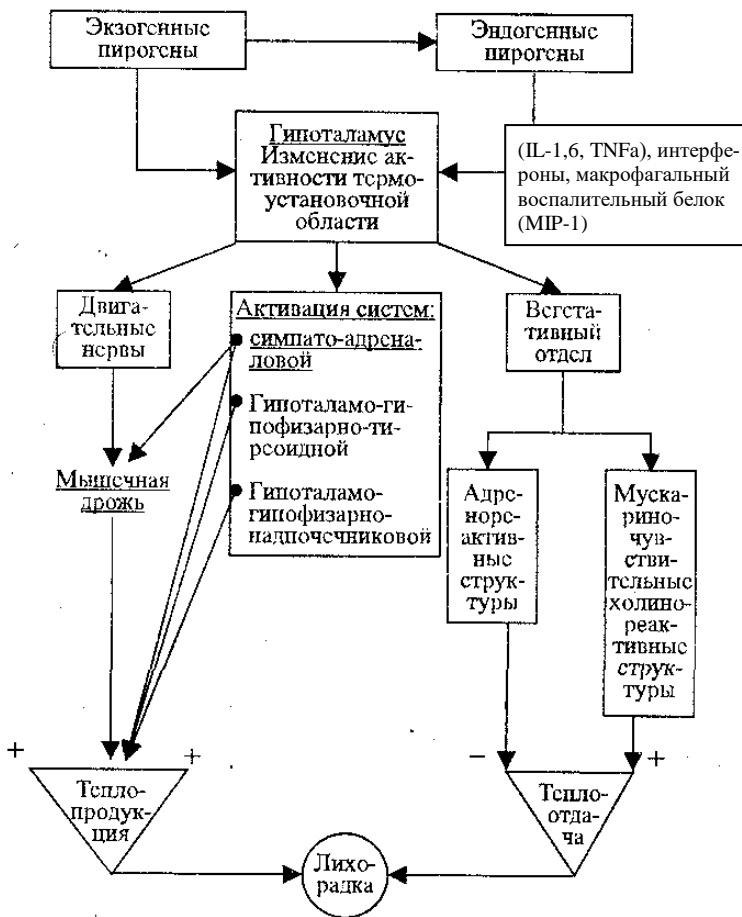


Рис. 16.1. Общий патогенез лихорадки

Независимо от того, какие колебания температуры происходят при лихорадке и насколько она выражена, в развитии этого процесса обычно различают три стадии (рис 16.2)

1. Стадия повышения температуры (st. incrementi).
2. Стадия сохранения повышенной температуры (st. fastigii).
3. Стадия снижения температуры (st. decrementi).

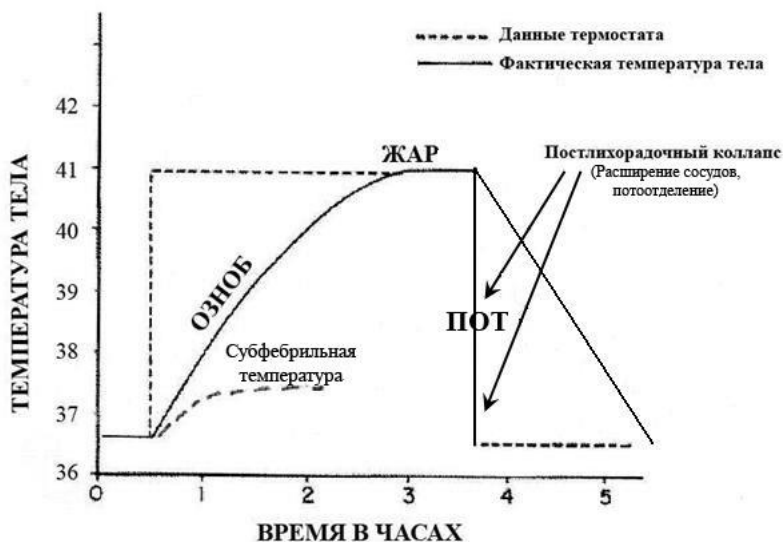


Рис. 16.2 Стадии лихорадки

В русской медицинской литературе XIX века эти стадии называли по наиболее характерным клиническим проявлениям: **озноб, жар и пот**. Увеличение температуры внутренних органов при лихорадке происходит быстрее, чем в прямой кишке при ознобе. Так, на высоте озноба эта разница между ректальной температурой и температурой в 12-перстной кишке составляет 1,7 °C, в то время как в норме она составляет 0,17 °C.

Как говорилось ранее, в связи с установлением нового равновесия теплопродукции и теплоотдачи, при котором и теплопродукция и теплоотдача увеличены по сравнению с нормой, у больного проявляется ощущение жара. Этому способствует усиление кожного кровотока, расширение сосудов, повышение температуры кожи, благодаря которым отдача тепла телом резко возрастает.

Озноб характерен для инфекционной (бактериальной и вирусной) лихорадки, для бактериемии. Интересно, что явление озноба может наблюдаться и после приема жаропонижающих средств, когда температура тела снижается до нормальной.

Первая стадия лихорадки может протекать по-разному: либо повышение температуры происходит быстро и в течение нескольких часов достигает высоких значений, либо она поднимается постепенно, «день изо дня лишь понемногу, пока не достигнет более или менее высокого уровня». В целом в первой стадии лихорадки теплорегуляция меняется таким образом, что теплопродукция начинает существенно преобладать над теплоотдачей. Однако, в зависимости от характера протекания первой стадии изменения соотношения этих двух процессов теплорегуля-

ции происходит по-разному. Сам облик больного и внешние симптомы позволяют понять сущность этих различий. Г. Угетти так описывает один из вариантов первой стадии: «Во время быстрого повышения температуры больной испытывает ощущение сильнейшего холода и начинает дрожать всем телом, от головы до ног... Все указывает на сходство между лихорадочным ознобом и ознобом от внешнего холода. Если больной находится в неподвижном состоянии и хорошо прикрыт, озноб постепенно проходит, но стоит ему только зашевелиться или приподнять одеяло и уже прикосновение холодного участка последнего или движения малейшей струйки воздуха оказывается достаточно для вызывания нового приступа озноба». Приведенная картина указывает на формирование поверхностного охлаждения, которое представляет собой следствие спазма кожных сосудов и ограничения кровоснабжения, в результате чего холодовые терморецепторы немедленно воспринимают падение кожной температуры. А температура крови в это время нарастает и чем выше разница температур кожи и крови, тем больше выражен озноб. Анализ механизма формирования озноба позволяет сделать важный вывод. Действительно, раз поверхностное кровообращение уменьшается (специальные исследования показывают возникновение централизации кровообращения в коже и слизистых), значит, падает теплоотдача. Таким образом, быстрое повышение температуры тела связано, прежде всего, с резким ограничением тепловыведения. Известно, что при максимальном ангиоспазме кожных сосудов теплоотдача уменьшается в 8 раз. Конечно, теплопродукция постепенно тоже увеличивается, но не столь резко и быстро. Усиленному теплообразованию способствует и мышечная дрожь, появляющаяся при ознобе. Таким образом, при инфекционной лихорадке в организм поступает много экзогенных пирогенов. Они стимулируют образование избытка эндогенных пирогенов и, как следствие, образование большого количества простагландинов  $E_1$  и  $E_2$  в центре терморегуляции. Чувствительность центра терморегуляции сильно уменьшается, и нормальная температура воспринимается как резко сниженная. В этих условиях в организме, как саморегулирующейся системе, активируются все механизмы, направленные на увеличение теплопродукции (активация симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, сокращение поперечно-полосатой мускулатуры). Именно при мышечной дрожи выделяется быстро большое количество тепла. Кожные покровы становятся бледными из-за ангиоспазма. Теплоотдача максимально снижается. Таким образом, быстрое повышение температуры тела обусловлено максимальным увеличением теплопродукции и максимальным снижением теплоотдачи.

При постепенном повышении температуры тела столь выраженной диспропорции между теплоотдачей и теплопродукцией не происходит, оба процесса медленно изменяются в противоположные стороны и вносят примерно равный вклад в приток температуры тела. Понятно, что при этом озноба быть не может. Как только температура достигает той величины, которая запрограммирована простагландина-

ми, она воспринимается как нормальная и организм включает механизмы, направленные на увеличение теплоотдачи, что достигается расширением кожных сосудов. Это увеличивает отдачу тепла и воспринимается объективно и субъективно больным как ощущение жара, активно устанавливаются и механизмы теплоотдачи, поэтому дальнейшее повышение температуры тела прекращается. Формируется вторая стадия лихорадки.

Вторая стадия лихорадки характеризуется тем, что на фоне значительно повышенного теплопроизводства увеличивается и теплоотдача, в результате чего между этими двумя процессами устанавливается равновесие, дальнейший прирост температуры прекращается и организм регулирует теперь новый более высокий уровень температуры. Установившееся равновесие, конечно, не столь стойко, как в норме, подвержено большим или меньшим отклонениям, поэтому температура тела держится не на абсолютно одинаковом уровне, а может претерпевать суточные колебания.

При анализе изменения температуры во второй стадии лихорадки возникает вопрос. Почему температура тела во вторую стадию лихорадки повышается только до определенного уровня ( при инфекционной лихорадке до 39-40 ° С, а при асептическом воспалении, например после операции до 37,5-37,6 ° С) ?

Это зависит от того, сколько простагландинов образуется в центре терморегуляции. Как только повышение температуры тела достигает уровня, который зависит от количества простагландинов в центре терморегуляции, такая температура воспринимается организмом, как нормальная. В этом случае организм увеличивает теплоотдачу (за счет формирования артериальной гиперемии в коже и слизистых).

В результате увеличения теплоотдачи дальнейшее повышение температуры при лихорадке прекращается. За счет баланса между увеличенной теплопродукцией и теплоотдачей температура тела поддерживается на повышенном уровне в течение определенного времени. Именно это звено патогенеза и положено в основу определения понятия «Лихорадка» - «Лихорадка характеризуется повышением температуры тела вследствие активной перестройки теплообмена (теплопродукции и теплоотдачи) на новый более высокий уровень» (Овсянников В.Г., 1990).

На основании характера колебаний суточной температуры во второй стадии выделяют различные типы температурных кривых. По мере уменьшения экзо- и эндогенных пирогенов и, следовательно, простагландинов в термоустановочной точке гипоталамуса, начинают превалировать процессы теплоотдачи и температура тела начинает снижаться до нормальной.

В третьей стадии лихорадки снижение температуры может происходить резко, быстро (критическое падение) или медленно, постепенно (литическое снижение), т.е. так же, как и повышение ее в первую стадию. Характерно, что очень быстрому увеличению температуры в первой стадии лихорадки соответствует и быстрое снижение ее в

третьей стадии. Быстрое падение температуры может сопровождаться обильным потоотделением ("стадия пота"), что позволяет признать доминирующим в этот период значение теплоотдачи. Именно в третьей стадии лихорадки может возникнуть т.н. «хлорный кризис», который связан с дефицитом хлористого натрия. Во многом это связано с потерей его не только с мочой, но и потом. По современным данным «первичный пот» близок по составу к плазме, за исключением белков. При прохождении по протокам потовых желез, из пота реабсорбируются ионы натрия и хлора, однако при интенсивном образовании пота и быстрым его движении по протокам потовых желез натрия и хлор не успевают реабсорбироваться и выделяются с потом. Теплопродукция медленно снижается, остается какое-то время увеличенной или даже может несколько нарастать. При постепенном снижении температуры тела оба процесса терморегуляции меняются уравновешенно. Следует подчеркнуть, что общей закономерностью терморегуляции являются большие колебания теплоотдачи, что вполне понятно, т.к. в основе теплопродукции лежат более инертные метаболические процессы.

При критическом падении температуры благодаря резкому уменьшению тонуса адренэргических механизмов и повышению холинэргической активности дилатация поверхностных сосудов может оказаться неадекватно резкой, что приводит к падению артериального давления и развитию постлихорадочного коллапса. Формированию последнего способствует и нарушение реактивности центральных аппаратов регуляции кровообращения, теряющей из-за микробной интоксикации и энергетического дефицита способность к быстрым рефлекторным внутрисосудистым компенсаторным реакциям. В детском возрасте дети обычно легко переносят повышением температуры тела, но у новорожденных лихорадка угрожает жизни вследствие быстрого развития обезвоживания. Как правило, при развитии лихорадки ребенок госпитализируется, устанавливается причина лихорадки и осуществляется этиопатогенетическое лечение. Лихорадка сопровождается изменением функции органов и систем организма.

**Нервная и эндокринная системы.** Известно, что уже в стадии нарастания температуры угнетаются условные рефлексы. У животных и человека при лихорадке изменяется биоэлектрическая активность мозга в виде увеличения амплитуды и уменьшения частоты потенциалов. При высокой лихорадке у детей регистрируются изменения ЭЭГ у всех больных и они проявляются медленными высоковольтными волнами, увеличением дельта-активности, появлением образований типа пик-волна, в то время как при гипертермии до 41,8 °С ЭЭГ регистрируется снижение биоэлектрической активности до изоэлектрической линии (М.И. Лоурин).

Клинически лихорадка нередко сопровождается головной болью, тошнотой, иногда рвотой. Наиболее тяжелые нарушения нервной системы могут проявляться в виде бреда, галлюцинаций, потери сознания, судорог. Последние часто наблюдаются у детей, которые хотя и отличаются меньшей способностью лихорадить, тем не менее, в случае

развития высокой лихорадки реагируют очень выраженно. По данным М.И. Лоурина, судороги наблюдаются у 2—5 % детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. По мнению А.В. Сорокина, наибольшие сдвиги со стороны центральной нервной системы наблюдаются в периоде начальной функциональной перестройки центров терморегуляции еще до повышения температуры и в стадии ее подъема. Во вторую стадию лихорадки изменения функционирования нервной системы выражены в меньшей степени и сводятся преимущественно к повышению возбудимости или при высокой и длительной лихорадке, наоборот, угнетению возбудимости ряда мозговых структур. Обычно считают, что нарушения функции нервной системы являются прямым следствием влияния пирогенов. Частично они, несомненно, обусловлены пирогенными эффектами, но не меньшее значение имеет и влияние повышенной температуры прямо или через метаболические сдвиги на возбудимые элементы мозга. При лихорадке возможно повреждение мозга, несовместимое с жизнью. Для практического врача чрезвычайно важно знать величину температуры, при которой возможно повреждение мозга у человека. Считают, что это наблюдается при температуре в прямой кишке равной 42,8°C. А так как при лихорадке такой температуры не бывает, а только при гипертермии, то надо полагать, что наибольшее повреждение мозга может быть при перегревании. Однако более тонкие исследования показывают нарушения митохондрий клеток мозга уже при ректальной температуре 41°C.

Лихорадка сопровождается несомненным значительным активированием симпатoadреналовой системы, увеличением секреции адреналина мозговым веществом надпочечников.

Как пирогены, так и сама развивающаяся лихорадка являются стрессорными факторами для организма и вызывают ряд неспецифических эндокринных сдвигов, подобных общему адаптационному синдрому. Так, увеличивается секреция кортикотропина, наблюдается гиперплазия коры надпочечников, в крови повышается содержание глюкокортикоидных гормонов и падает количество лимфоцитов.

Лихорадка сопровождается и активацией функции щитовидной железы, что приводит к увеличению теплопродукции, в том числе и за счет разобщающего эффекта тиреоидных гормонов.

**Сердечно-сосудистая система и кровь.** Увеличение температуры тела сопровождается учащением ритма сердечных сокращений. В среднем при увеличении температуры тела на 1 °C частота пульса увеличивается на 8—10 уд./мин. У детей раннего возраста возможна тахикардия до 200 уд./мин. Причиной такого изменения ритма сердца является прямое действие тепла на синусовый узел сердца. По мнению П.Н. Сорокина, максимальное учащение сердечных сокращений возможно при температуре 41—42 °C. Одновременно может наблюдаться аритмия, фибрилляция и даже остановка сердца. При этом на электрокардиограмме регистрируется синусовая тахикардия (с укорочением интервала P—Q, уменьшение амплитуды комплекса QRS, возможна инверсия или исчезновение зубца T).

Установлено, что в стадии подъема температуры системное артериальное давление при инфекционной лихорадке (скарлатине, дифтерии, малярии) повышается. В стадии устойчиво повышенной температуры системное артериальное давление падает на 10—25 % ниже нормального уровня. Интересно отметить, что в условиях пиротерапии людей в стадии разгара лихорадки также наблюдалось снижение артериального давления на 10—25 %.

Следовательно, изменения артериального давления находятся в прямой зависимости от стадии лихорадки.

Мы уже отмечали, что в начале лихорадки в стадии нарастания температуры обнаруживаются сужение поверхностных сосудов кожи и централизация кровообращения, что обуславливает ограничение теплоотдачи и перераспределение крови.

Одновременно объемная скорость кровотока во внутренних органах (печень, почки) увеличивается, что повышает доставку кислорода и интенсивность теплопродукции. Так как учащается дыхание и вентиляция легких, выделение  $\text{CO}_2$  возрастает,  $\text{pCO}_2$  крови уменьшается. Считают, что в связи с уменьшением  $\text{pCO}_2$  в крови развивается сужение сосудов мозга, что ухудшает его снабжение кислородом.

Типичной реакцией является лейкоцитоз, развивающийся за счет нейтрофильных лейкоцитов. Максимальный нейтрофилез наблюдается на высоте лихорадки, в то время как количество эозинофилов и моноцитов снижается. Увеличивается амебоидная активность лейкоцитов, нарастают гликолитические процессы, фагоцитоз. В крови увеличивается количество фибриногена, глобулинов, СОЭ.

После введения пирогенов еще до повышения температуры и затем при лихорадке наблюдается увеличение фибринолитической активности крови, что нередко используется в клинике для лечения спазмических процессов и тромбоэмболических состояний.

**Дыхание.** Изменение дыхания в различные стадии лихорадки неоднозначно. В стадии нарастания температуры частота дыхания уменьшается. В стадии высокого стояния температуры дыхание учащается, нередко становится поверхностным. Между повышением температуры и изменением частоты дыхания установлена определенная зависимость: повышение температуры тела на  $1^\circ\text{C}$  сопровождается одновременно учащением дыхания на 3 дых./мин.

В условиях инфекционной лихорадки, когда имеет место не только пирогенное, но и токсическое действие бактерий, указанные взаимодействия между подъемом температуры и частотой дыхания могут нарушаться.

**Желудочно-кишечный тракт.** При лихорадке наблюдается уменьшение образования и секреции слюны, нарушение обработки пищи слюной и ее ферментами, понижение аппетита. Слизистая полость рта высыхает, трескается. Это, в свою очередь, приводит к расстройству начальных этапов процесса пищеварения.

На высоте лихорадки резко снижается желудочная секреция, ее латентный период удлиняется. Отсутствует первая фаза желудочной



секреции, но повышены сокоотделение и кислотность желудочного сока во вторую фазу секреции. Нарушается также моторная функция желудка, о чем свидетельствует замедление эвакуации пищи из желудка.

Параллельно наблюдается понижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, желчеобразования и желчевыделения. Наконец, при лихорадке отмечается резкое понижение моторики тонкого кишечника, в то время как двигательная активность толстого кишечника не изменяется. Возникают запоры. В результате задержки пищи в кишечнике, преобладания процессов брожения и гниения лихорадка часто сопровождается явлениями метеоризма.

**Диурез.** В стадии нарастания температуры отмечается некоторое увеличение диуреза. Во время высокого стояния температуры образование и выделение мочи уменьшается. Это объясняется тем, что вода задерживается в печени, мышцах и других органах, вследствие накопления в тканях хлоридов. В стадии снижения температуры диурез увеличивается. Вместе с мочой в этот период выделяется большое количество хлористого натрия. В моче возможно появление белка, цилиндров, повышение креатинина, что свидетельствует о повреждении почек. Потеря воды, а также превалирование липолиза во многом объясняют снижение веса тела после перенесенной лихорадки, а экскреция хлористого натрия ведет после окончания лихорадки к так называемому «хлорному кризису».

**Обмен веществ.** При инфекционной лихорадке у человека и экспериментальной бактериальной лихорадке у животных наблюдается распад белка и развитие отрицательного азотистого баланса. В моче увеличивается количество мочевой кислоты, аммиака, креатинина, нарастает протеолитическая активность сыворотки крови.

Со стороны углеводного обмена регистрируются распад гликогена в печени и мышцах, увеличение количества глюкозы в крови и накопление недоокисленных продуктов-молочной, пировиноградной кислот. Установлено, что умеренная лихорадка характеризуется алкалозом, в то время как высокая лихорадка-метаболическим ацидозом.

Ранее уже говорилось, что жиры являются наиболее выгодными в энергетическом отношении продуктами. Жирные кислоты при лихорадке интенсивно окисляются. Отмечено нарастание количества ацетоновых тел, что является отражением незавершенности окисления жирных кислот при лихорадке. Отмечено, что лихорадка, даже очень длительная мало нарушает основной суточный ритм температур, который полностью восстанавливается при нормализации температуры.

### **Биологическое значение лихорадки**

Значение лихорадки для организма неоднозначно. С одной стороны, не вызывает сомнения ее положительное значение для организма.

Установлено благотворное влияние лихорадки на течение нейросифилиса, гонореи, психозов, дерматитов, аллергических заболеваний, эндоarterиитов, тромбофлебитов и др.

Исследователи придают особое значение лихорадке в механизме резистентности организма при внедрении вирусов. Например, вирус

гриппа хорошо размножается при температуре 35°C, плохо — при 37°C и совсем не размножается при 40°C. Вирус полиомиелита хуже размножается при 40°C, чем при 37°C. При лихорадке вирусного происхождения увеличивается синтез интерферона.

Отмечено, что люди, не реагирующие лихорадкой на попадание в организм бактериальных, вирусных и других пирогенных агентов, быстро погибают.

Как было установлено еще в прошлом веке, искусственное уменьшение лихорадки приводило к ухудшению течения заболевания. В этом плане показательно, что подавление лихорадки кроликов, вызванной паратифом, дает раннюю и 100 % гибель экспериментальных животных.

Механизм благоприятного действия бактериальных пирогенов недостаточно изучен. Полагают, что микробы, циркулирующие в инфицированном организме, погибают при повышении температуры. Кроме того, имеет место эффект мобилизации защитных механизмов за счет стимуляции иммунитета, хемотаксиса, фагоцитоза, комплемента, пропердина, С-реактивного белка крови, интерлейкинов, интерферонов, фактора некроза опухолей, оксида азота, что, в конечном итоге, и ведет к повышению резистентности к инфекции.

Защитным проявлением лихорадки является увеличение кровообращения во внутренних органах — печени, почках, головном мозге, что, кстати, используется при лечении ряда заболеваний, ибо лекарственные вещества, вводимые в организм, лучше доставляются тканями, а в органах увеличивается обмен веществ.

Учитывая вышеуказанные позитивные эффекты лихорадки, она может использоваться для лечения (пиротерапия), когда традиционные лечебные средства не эффективны. Например, пиротерапию назначают для лечения нейросифилиса, гонореи, псориаза, экземы, простатитов и др. болезней. Наоборот пиротерапия противопоказана при сахарном диабете, гипертонической болезни, тиреотоксикозе, сердечной недостаточности, беременности.

Большинство исследователей считают, что приспособительной, а, следовательно, необходимой для повышения защитных сил организма может быть лихорадочная реакция, превышающая нормальную температуру тела у взрослых не более, чем на 2—3 °С. Более высокая температура приводит к многочисленным нарушениям и требует медикаментозной коррекции, поскольку при этом выявляется прямое повреждающее действие высокой температуры на клеточном, органном и системном уровнях. Клинические наблюдения показывают, что погибают чаще больные, имеющие высокую лихорадку.

### **Общие принципы лечения больных с повышенной температурой**

Лечение больных с повышенной температурой должно базироваться на знании этиологии и ее механизмов. Врач в большинстве случаев сталкивается с повышением температуры тела в результате лихо-

радки. Известно, что не всякое повышение температуры при лихорадке требуют лечения. Однако, при очень высокой температуре тела, а также у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет при лихорадке могут возникнуть нарушения ЦНС, сердца, легких, почек и другие изменения, что требует лечения. При лечении лихорадки используется этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. Этиотропное лечение направлено против соответствующего биологического возбудителя (микробов, вирусов, простейших, гельминтов). Патогенетическое лечение включает назначение (аспирина, парацетамола – для снижения образования простагландинов в центре терморегуляции; нестероидных противовоспалительных препаратов - для уменьшения образования эндогенных пирогенов). Симптоматическое лечение осуществляется в виде влажного обтирания, назначения антиаритмических средств в случае наличия аритмии сердца; а при головной боли назначаются средства снижающие интенсивность головной боли. Тяжелая лихорадка, как у детей, так и у взрослых, так же как и высокая гипертермия, требует энергичного лечения, но необходимо избегать снижения температуры ниже нормы.

## ГЛАВА 17. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Опухоль (tumor — бластома, новообразование) — избыточное, некоординированное с организмом патологическое разрастание тканей, продолжающееся после прекращения действия вызвавших причин; состоит из качественно изменившихся клеток, ставших атипичными в отношении дифференцировки и характера роста, передающих эти свойства своим потомкам (БМЭ, т.17).

Злокачественные опухоли эпителиального происхождения получили название рак, а соединительнотканного — саркома. 93—95 % всех опухолей приходится на раковые опухоли и только 5—7 % составляют саркомы.

Изучением опухолей занимается такая медицинская наука, как онкология («oncos» — опухоль, «logos» — слово, наука). Ее задачами являются выяснение причин, механизмов возникновения и развития, профилактики и лечения опухолей.

### Этиология опухолей

По современным представлениям в учении о причинах опухолей наибольшее распространение получила полиэтиологическая теория. Вещества или факторы внешней или внутренней среды, способные вызвать опухоли получили название канцерогенов. Они классифицируются на:

1. Экзоканцерогены.
2. Эндоканцерогены.

Экзоканцерогены могут быть химическими, физическими и биологическими. По данным ВОЗ рак у человека в 80 % вызывается химическими канцерогенами.

**Химические канцерогены.** В настоящее время доказана способность 1000 химических соединений вызывать опухоли у животных, однако только для 34 из них установлена возможность индуцировать опухоли у человека. Выраженным канцерогенным действием обладают полициклические ароматические углеводы—3,4-бензпирен; 7,12-ди-метилбензантрацен; 20-метилхолантрен и др. Вследствие широкого распространения в окружающей среде и действия на организм человека 3,4-бензпирен назван канцерогеном № 1. Он обнаруживается в выхлопных газах машин, в дыме промышленных предприятий, при курении.

Канцерогенный эффект характерен и для ароматических аминов, широко используемых в промышленности - ортоаминоазотолуол, 2-нафтиламин, 2-аминофлюорен, бензидин и др.

Канцерогенная активность установлена для инсектицидов, фунгицидов, гербицидов, ДДТ, 2-ацетиламинофлюорена.

Некоторые азосоединения, например, 2-диметиламиноазобензол, применявшиеся ранее за рубежом в качестве красителя сливочного масла, способны вызывать опухоли печени.

Продукты жизнедеятельности растений и грибов (афлатоксин, циказин, сафрол) способны формировать развитие опухолей.

Канцерогенным действием обладают и некоторые лекарственные средства (уретан, хлорэтиламины, тиреостатики, соединения мышьяка), химические соединения (пластмассы, металлы, эпоксиды).

По действию химических канцерогенов на организм их разделяют (А.И. Гнатышак) на:

1. Канцерогены универсального действия - 3,4-бензпирен, 2-ацетиламинофлюорен, 20-метилхолантрен, 9,10-диметил, 1,2-бензантрацен и др. Они вызывают опухоли в месте действия канцерогена.

2. Органотропные канцерогены. Особенностью их является способность вызывать формирование опухоли в определенных органах вне зависимости от путей попадания канцерогена в организм. Обычно это связано с путями депонирования, метаболизма или выделения канцерогенов. Органотропное действие характерно для ортоаминотолуола (рак печени), уретана (рак легких), нитрозаминов (опухоли мозга, печени, почек) и др.

Многие канцерогены химически инертны и приобретают канцерогенные свойства только после метаболических превращений в организме. На этом основании было сформулировано учение о про- или ко-канцерогенах, согласно которому химические вещества, обладающие проканцерогенным действием, приобретают бластомогенную активность после активации в организме и метаболических превраще-

ний. Полагают, что злокачественные опухоли у человека возникают в результате синергентного действия не одного, а нескольких канцерогенов. В возникновении опухоли выделяют две фазы. Первая обусловлена активирующим влиянием на клетки и ткани, вторая — дополнительным влиянием на тот же участок других канцерогенов и даже неканцерогенных факторов, которые получили название ко-канцерогенов. К ним относятся кротоновое, абрикосовое масло, тмины, ароматические вещества. Вероятно, в окружающей среде очень много ко-канцерогенов, но анализ их эффектов достаточно сложен. Классическим примером двухфазного механизма возникновения опухоли является следующий опыт. Если нанести ДМБА (диметилбензантрацен) на кожу уха кролика, то в течение длительного времени опухоль не развивается. Смазывание того же участка кожи таким ко-канцерогеном, как кротоновое масло, через год способствует быстрому возникновению рака.

Доказана возможность прохождения бластомогенных веществ через плаценту и канцерогенного действия на эмбрион у лабораторных животных (Л.М. Шабад). Это явление получило название трансплацентарного бластомогенеза. Особенно опасна в этом отношении последняя треть беременности. Трансплацентарный бластомогенез установлен и у человека. Так, у молодых женщин и девушек обнаруживается рак влагалища, если их матери во время беременности принимали большие дозы эстрогенов. По мнению Л.М. Шабады, необходимо проводить широкую разъяснительную работу среди беременных женщин, чтобы исключить возможность трансплацентарного бластомогенеза путем предотвращения таких вредных влияний, как профессиональные вредности, курение, фармакологические воздействия.

**Физические канцерогены.** Ионизирующие излучения (рентгеновские лучи,  $\gamma$ -излучения, радиоактивные вещества) способны вызывать формирование опухолей. При облучении кожи рентгеновскими лучами наблюдалось развитие рака кожи. Описаны случаи рака легких и печени у шахтеров урановых рудников. При взрыве американских атомных бомб в японских городах Хиросима и Нагасаки резко возросла заболеваемость лейкозом. В опытах на животных при рентгеновском облучении установлена возможность развития рака кожи и внутренних органов. Развитие рака кожи наблюдается в клинике и эксперименте при длительном ультрафиолетовом облучении.

**Биологические канцерогены.** В 1908 году В. Эллерман и О. Берг представили материалы о роли вирусов в формировании опухолей. В 1911 году П. Раус доказал вирусную природу саркомы кур. Большая роль в обосновании и доказательстве вирусной этиологии опухолей принадлежит Л.А. Зильберу.

В зависимости от характера нуклеиновых кислот все онкогенные вирусы подразделяются на ДНК и РНК содержащие вирусы. 1/3 онкогенных вирусов содержит РНК, 2/3 — ДНК (Б.Е. Петерсон). К ДНК вирусам относятся вирус полиомы SV-40, аденовирусы и вирусы герпеса. РНК содержащие вирусы называются онкорнавирусами.

Вирусная природа опухолей доказана в эксперименте на многих видах животных. У человека же вирусная этиология опухолей доказана в основном для лимфомы Беркитта.

Вирусолог Хюбнер ввел понятие «вирогена», т.е. «немого» вирусного генома, который напоминает гены клетки. Считают, что внедрение таких вирогенов в геном клетки происходит по вертикали, т.е. от материнской клетки к дочерним. Темин высказал гипотезу о протовирусах, согласно которой РНК-вирусы являются производными нормального генома клеток. Возникновение же опухоли рассматривается как результат информационных нарушений, которые возникают при действии канцерогенов.

**Эндогенные канцерогены** — представлены продуктами обмена триптофана, тирозина, гормонами при нарушении их баланса в организме.

В таблице 17.1 показаны различия между доброкачественными и злокачественными опухолями.

Таблица 17.1

*Характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей*

<i>Свойства</i>	<i>Доброкачественные опухоли</i>	<i>Злокачественные опухоли</i>
1. Характер роста	Медленный, экспансивный	Быстрый, инфильтративный
2. Метастазирование	Отсутствует	Тенденция к метастазированию.
3. Анаплазия	Отсутствует	Выражена. Опухолевые клетки атипичные.
4. Прогрессия опухоли	Отсутствует	Имеется
5. Границы опухоли	Определяются. Иногда опухоль инкапсулирована.	Плохо различимы
6. Системное действие	Оказывают механическое давление на клетки, сосуды, нервы.	Оказывают механическое давление и вызывают нарушения функции всех органов и систем организма.

## **Роль нарушений реактивности организма в возникновении опухолей**

Развитие опухоли и любого другого процесса определяется не только характером канцерогена, но и реактивностью организма. Рассмотрим значение наследственности и нарушений некоторых механизмов реактивности в возникновении опухолей.

**Роль наследственности в возникновении опухолей.** Наследственность, являясь важным фактором, определяющим первичную реактивность организма должна оказывать определенное влияние на возникновение опухолей. Действительно, например, у морских свинок чрезвычайно редко обнаруживается рак, у птиц регистрируются преимущественно саркомы, а у крыс и мышей наблюдаются и рак, и саркома. Метод инбридинга (постоянное скрещивание потомков одной пары) и получение чистых линий представили важное доказательство роли наследственности в онкогенезе. Именно так были получены чистые линии мышей, дающие спонтанно в 80—90 % случаев рак молочной железы, лимфолейкоз и др. опухоли.

У человека роль наследственности четко прослеживается при анализе таких опухолевых заболеваний как ретинобластома, нейробластома, рак кишечника в результате множественного полипоза, однако большинство исследователей склонны считать наследственность только фактором, определяющим повышение или, наоборот, понижение устойчивости организма к опухолевому росту.

**Нервная система и канцерогенез.** Как известно, нервная система интегрирует деятельность всех систем организма. Поскольку относительная автономность является характерным признаком опухолевого роста, то в его возникновении, надо думать, важная роль принадлежит нарушению функции нервной системы и ее интегрирующего влияния.

Еще в исследованиях ученицы И.П. Павлова М.К. Петровой было показано, что воспроизведение невроза у собак путем «ошибки» или «срыва» высшей нервной деятельности, увеличивает возникновение опухолей различной локализации.

Клинические наблюдения показывают увеличение раковых опухолей у людей, особенно в связи с невосполнимой утратой близкого человека, способствующей значительному и длительному состоянию депрессии. Кроме того, отмечено нарастание частоты раковых опухолей у лиц с быстро развивающейся депрессией в результате стресса (Ф.З. Мерсон). Таким образом, в клинике и эксперименте тяжелые и длительные стрессорные ситуации и нарушение функции нервной системы предшествуют и способствуют раковому процессу.

## **Роль нарушений эндокринной системы в возникновении опухолей**

Учитывая, что основу малигнизирующего действия составляют нарушения клеточного деления и дифференцировки, а гормоны регулируют эти процессы, надо думать, эндокринной системе принадлежит

важная роль в канцерогенезе. Действительно, клиническая и экспериментальная онкология подтверждает исключительно важную роль гормонов, как в этиологии, так и патогенезе опухолей. Гормоны, в зависимости от биологических свойств могут обладать канцерогенным и антиканцерогенным действием. Канцерогенный эффект вызывают преимущественно гормоны, стимулирующие пролиферацию — гонадотропные и половые, тогда как тироксин, инсулин, небольшие дозы кортикостероидов тормозят образование и развитие опухолей.

Кроме гормонов в канцерогенезе важное значение принадлежит таким гуморальным факторам, как простагландины и кейлоны.

Согласно современным представлениям, основу реакции клеток на гуморальные стимулы составляют рецепторы клеток, внутриклеточные посредники цАМФ и цГМФ, а также ферментные системы. В опухолях синтезируется большое количество простагландинов, которые реализуют свои эффекты через циклазную систему.

Кейлоны, являясь высокомолекулярными полипептидами или низкомолекулярными белками, рассматриваются как тканевые гормоны, постоянно продуцируемые клеткой и оказывающие антимиотический эффект. Это обусловлено тем, что кейлоны стимулируют образование цАМФ, который и ингибирует деление клеток. Активация симпатoadrenalовой системы и выделение адреналина усиливают эффекты кейлонов. Как только клетка начинает терять кейлоны путем прохождения их через мембраны, начинается опухолевый рост.

### **Роль нарушений иммунитета в возникновении опухолей**

Согласно концепции Бернета об иммунологическом надзоре все генетически чужеродные вещества и измененные клеточные элементы разрушаются и удаляются из организма с участием системы иммунитета. Поэтому состояние иммунологической реактивности определяет как противоопухолевую устойчивость, так и формирование опухолевого процесса в организме.

Клинические наблюдения показывают, что у лиц с наследственно обусловленными расстройствами иммунитета злокачественные опухоли возникают в 10000 раз чаще. В сотни раз возрастает частота опухолей при иммунодепрессивной терапии в условиях трансплантации органов. Ослабление иммунологической реактивности в старости, вероятно, является одной из причин увеличения частоты опухолей по мере старения организма.

Кроме того, иммунодепрессивное действие установлено для химических и физических канцерогенов.

### **Патогенез злокачественных опухолей**

Начальные механизмы превращения нормальной клетки в опухолевую до сих пор не известны. Химический и физический, а также вирусный канцерогенез имеют существенное отличие.

Существуют две основные теории, объясняющие начальные механизмы канцерогенеза-генетическая и эпигенетическая (эпигеномная).



Согласно генетической теории, химические канцерогены способны необратимо связываться с нуклеиновыми кислотами клеток. Именно связь с ДНК, а не с РНК и белком считают начальным моментом превращения нормальной клетки в опухолевую. Как показывают наблюдения, канцероген максимально связывается с нуклеиновыми кислотами уже в первые сутки поступления его в организм и длительно там сохраняется.

Ионизирующие излучения способны повреждать нуклеиновые кислоты непосредственно, а также образующимися активными радикалами, перекисями и вторичными радиотоксинами.

В основе вирусного канцерогенеза лежит нарушение генома соматической клетки вследствие образования комплекса, состоящего из нуклеиновых кислот вируса и клетки. При контакте с клеткой ДНК содержащих онкогенные вирусы, ДНК вируса внедряется вначале в цитоплазму, а затем и ядро соматической клетки. В результате интеграции с геномом клетки и изменения генетической информации начинается процесс опухолевой трансформации клетки.

РНК содержащие вирусы, попадая в соматическую клетку, с помощью фермента обратной транскриптазы или РНК-зависимой-ДНК-полимеразы образуют ДНК-провирус, который также в ядре интегрируется с клеточной ДНК через 9 часов после инфицирования.

Опухолевым превращениям подвергаются только те клетки, которые сохраняют жизнеспособность после действия химических, физических и биологических канцерогенов.

Согласно эпигеномной теории, под действием канцерогенных факторов нарушается структура белков-репрессоров, что обеспечивает разрепрессирование генов, и соматическая клетка приобретает способность нерегулируемого размножения.

Таким образом, основу патогенеза опухолевого роста составляет появление вначале одной, а в последующем и клона генетически измененных клеток, способных размножаться и передавать свои свойства дочерним особям.

Свойства популяции опухолевых клеток могут меняться в процессе ее роста, развития, но особенно в ходе прививки или лечения. При этом могут накапливаться клетки, обладающие большей анаплазией, способностью к росту, метастазированию, изменению чувствительности к гормонам и т.п. Это касается изменения одного или нескольких свойств опухолевых клеток (скорость роста, инвазивность, метастазирование, цитологическая и гистологическая структура) и получило название прогрессии опухоли. При этом, по данным Фулдса, каждый из вышеперечисленных признаков может изменяться независимо от других. Известны опухоли с быстрым инвазивным ростом, но не метастазирующие и, наоборот, медленно растущие, слабо инвазивные, но бурно метастазирующие (Н.Н. Швембергер). В клинике возможны любые сочетания признаков прогрессии опухолей.

Считается, что многие признаки, характерные для опухолевых клеток, появляются не в начале злокачественной трансформации, а при опухолевой прогрессии. Как правило, в ходе прогрессии опухоли злокачественность опухолевых клеток возрастает. Краткая характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей представлена в таблице 17.1.

### **Биологические особенности злокачественных опухолей**

Опухоль является следствием реакции организма на внешние и внутренние воздействия. Ее возникновение определяется, с одной стороны, реактивностью организма, а с другой, особенностями этиологических факторов. Злокачественные опухоли характеризуются такими биологическими особенностями, как автономность роста, анаплазия, инфильтративный рост, метастазирование, опухолевая прогрессия, влияние опухоли на организм.

**Автономность** характеризуется независимым от регулирующих влияний ростом опухоли. В результате автономности появившаяся злокачественная опухоль безудержно растет и приводит (без лечения) к смертельному исходу. Рост опухоли продолжается даже в условиях голодания. Автономность не является абсолютной. Разные опухоли обладают различной чувствительностью к регулирующим влияниям. Например, у многих гормонально зависимых опухолей сохраняется способность чувствительности к гормональным влияниям. Вот почему нельзя понимать автономность, как полную утрату взаимоотношений между опухолью и организмом. По современным представлениям, между опухолью и организмом складываются сложные взаимоотношения. Из организма опухоль получает питательные вещества, сохраняются нервные, эндокринные, иммунологические влияния. В опухолевых клетках обнаружены сложные рецепторные системы, способные воспринимать регулирующие влияния. Во многом явления автономности можно объяснить нарушениями контактного ингибирования опухолевых клеток, образования простагландинов и кейлонов, а также изменениями рецепторного аппарата и кальция для нервных и гуморальных влияний.

### **Особенности роста злокачественных опухолей.**

При анализе роста злокачественных опухолей обращает на себя внимание две его важные характеристики:

1. **генерационное время** (время, необходимое для митоза клетки и внемитотического покоя, в течение которого происходят метаболические процессы, необходимые для последующего митоза);
2. **время удвоения** (это время, необходимое для удвоения количества опухолевых клеток и размера самой опухоли).

Между этими двумя характеристиками роста опухоли нет прямой зависимости. Установлено, что из-за влияния защитных механизмов организма (иммунологических) и других факторов (уменьшение кровоснабжения, дефицит питательных веществ) около 90% опухолевых кле-

ток теряет способность делиться или погибают. Поэтому время удвоения опухолевых клеток или самой опухоли значительно увеличивается. Регенерационное время для опухолей человека колеблется от 1 до 5 дней, а время удвоения до 30 дней (для быстрорастущих опухолей) и до 1 года и выше при медленном росте. Это объясняет, почему многие опухоли диагностируются спустя значительный промежуток времени после их возникновения.

**Анаплазия или дедифференцировка** опухолевых клеток представляет собой утрату признаков дифференцировки. Раньше предполагали, что клетки в ходе опухолевой трансформации подвергаются обратному развитию, приближаясь по своим свойствам к мало-дифференцированным эмбриональным клеткам. Однако, по современным воззрениям, опухолевые элементы в ходе канцерогенеза претерпевают иное развитие, не характерное ни для эмбриональных, ни регенерирующих клеток (Б.Е. Петерсон).

Утрата свойств дифференцированных соматических клеток может проявляться на морфологическом, биохимическом, иммунологическом и функциональном уровнях.

Морфологическая анаплазия проявляется в большей или меньшей степени выраженными нарушениями гистологического строения опухолевых клеток в виде изменения формы, величины клеток, их органелл, числа хромосом. При резко выраженной анаплазии дедифференцированные клетки совершенно не похожи на исходные — родительские, из которых они произошли. Между степенью анаплазии и злокачественностью выявляется прямая зависимость, т.е. чем выраженнее атипия, тем выше злокачественность.

Биохимическая анаплазия характеризуется изменением биохимических процессов в опухоли. Это проявляется, прежде всего, в утрате или активации ряда ферментов, необходимых для синтеза или превращения продуктов жизнедеятельности клетки, и изменениями обмена веществ в целом.

1. Энергетический обмен. Его особенностью в нормальных тканях является преобладание процесса дыхания над гликолизом, что получило название эффекта Пастера. Именно путем сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования образуются макроэрги, необходимые для осуществления биологических процессов в клетке. В опухолевых клетках в связи с нарушениями кровообращения и развитием гипоксии преобладающим процессом является гликолиз. Явление, когда процесс гликолиза преобладает над дыханием, получило название эффекта Крэбтри, который является характерной особенностью энергетического обмена опухолей. Учитывая малую эффективность гликолиза для получения макроэргов и интенсивную пролиферацию в опухолях, можно предположить наличие интенсивных гликолитических процессов, что на самом деле и имеет место в опухолях. Как показали исследования В.С. Шапота, гликолиз в опухолях обусловлен гипоксией. После

добавления кислорода снова восстанавливается эффект Пастера, т.е. превалирование дыхания над гликолизом.

Подтверждением наличия гипоксии в опухолях служат следующие наблюдения В.С. Шапота. При раке кожи содержание кислорода уменьшено в 4 раза по сравнению с нормой, при опухолях матки у женщин содержание кислорода также уменьшено в несколько раз. Если женщинам давать вдыхать кислород и измерять содержание его в нормальной матке и опухоли, то в нормальной матке содержание кислорода повышается на 170%, а в опухоли только лишь на 70%, что лишний раз свидетельствует о функциональной неполноценности сосудистого русла опухоли.

Таким образом, преобладание гликолиза в опухолях связано с гипоксией и обусловлено нарушениями микроциркуляции.

2. Углеводный обмен. Учитывая, что гликолиз происходит интенсивно, следует ожидать повышения активности его ключевых ферментов. Действительно осуществление гликолиза в опухолях сопровождается повышением активности ферментов типа гексокиназы, глюкозо-6-фосфатазы, дегидрогеназ в десятки раз. Это приводит к образованию и накоплению в опухолях молочной, янтарной, пировиноградной кислот и снижению рН. В некоторых опухолях обнаружено увеличение гликолиза в 80 раз, а молочной кислоты в 8 раз.

Содержание глюкозы в опухоли резко снижено, что свидетельствует о том, что опухоль обладает способностью быстро и интенсивно потреблять глюкозу. Это обусловлено большой разницей содержания глюкозы в притекающей крови и в самой опухоли, а также повышением активности ферментов гликолиза. Явление интенсивного потребления опухолью глюкозы позволило В.С. Шапоту назвать опухоль «ловушкой глюкозы». Полагают, что повышенное потребление глюкозы связано с образованием опухолевыми клетками белка-фермента, названного протеинкиназой. Последний способствует фосфорилированию белков за счет присоединения фосфорных групп, а самое главное, повышает чувствительность мембраны клетки к действию инсулина и инсулиноподобных веществ. Кроме того, протеинкиназа активирует гексо- и фосфокиназу, обеспечивая утилизацию глюкозы в цикле брожения и дыхания (Н.Н. Блохин с соавт.). Полагают также, что усилению клеточного деления в опухолях способствует снижение циклического АМФ в клетке в условиях усиленного потребления глюкозы.

Экспериментальными исследованиями показана возможность утраты злокачественности клеток при нормализации углеводного обмена (Н.Н. Блохин и соавт.).

3. Белковый и нуклеиновый обмен. Процесс пролиферации клеток в опухоли требует большого количества аминокислот, нуклеиновых кислот, повышения активности ферментов, ответственных за синтез белков, РНК, ДНК. По данным Т.Т. Березова, в опухолях обнаруживаются высокоактивные киназы, нуклеозидфосфорилазы, нуклеотидпирофосфорилазы, с помощью которых

осуществляется синтез нуклеотидов из свободных пуриновых и пиримидиновых оснований. Опухолевые клетки имеют в десятки-сотни раз более активные полимеразы, чем клетки нормальных тканей.

Экспериментальные исследования В.С. Шапота показали, что в течение 24—26 дней после воспроизведения саркомы у крыс поддерживается положительный азотистый баланс. Это свидетельствует об интенсивном использовании азотистых продуктов растущей опухоли. Отсюда опухоль рассматривается как «ловушка азота».

Было также показано, что опухоль интенсивно захватывает глютамин. Это связано с тем, что в опухолевых клетках поддерживается низкое содержание глютамина, в то время как в крови количество его повышено за счет мобилизации из других органов и тканей. Поэтому опухоль успешно конкурирует с тканями за глютамин, потребляя его в повышенных количествах.

Только на последних этапах развития опухоли начинается катаболизм белков, гибель клеточных элементов, что сопровождается распадом - опухоли.

4. Жировой обмен изучен недостаточно. Известно снижение активности ферментов биосинтеза жирных кислот и фосфолипидов в печени. В опухолях обнаружено изменение распределения липидов в клетках и органеллах и нарушение строения лецитина в их мембранах.

5. Водно-электролитный обмен. В опухоли увеличивается количество калия и воды, уменьшается содержание кальция и магния.

Наряду с вышеперечисленными изменениями следует отметить способность опухолевых клеток синтезировать и секретировать вещества, совершенно несвойственные клеткам, из которых они произошли. В результате действия этих веществ на целостный организм развиваются так называемые паранеопластические синдромы. Они встречаются у 75 % больных с далеко зашедшим раковым процессом.

Отмечена возможность секреции опухолями гормонов - кортикотропина, соматотропина, липотропина. Опухоли желудочно-кишечного тракта секретируют вещества типа кальцитонина. В опухолях молочной железы в 50-70 % секретируется наряду с кортикотропином, липотропином пролактин и кальцитонин (И.П. Терещенко, А.П. Кашулина).

В настоящее время доказана возможность продукции клетками мелкоклеточного рака 14 различных гормонов, в том числе стероидных, образование которых считалось невозможным.

Установлена возможность продукции опухолевыми клетками эритропоэтинов, инсулина, ренина, биологически активных веществ - гистамина, серотонина, 5-окситриптамина, катехоламинов, кининов. Нередко синтезируется несколько медиаторов, образуя так называемый «карциноидный спектр» (И.П. Терещенко, А.П. Кашулина).

**Иммунологическая атипичность.** Опухолевые клетки нелимфоидного типа способны осуществлять синтез и секрецию иммуноглобулинов IgE, IgA, IgM, а также растворимых антигенов. Пола-

гают, что продукция избытка опухолевых антигенов ведет к угнетению иммунных реакций и в то же время к активации аутоиммунных процессов в организме онкологических больных. Опухоли вырабатывают также вещества, обладающие лимфокиноподобным действием, вызывая угнетение синтеза ДНК в лимфоидных клетках, ингибирование миграции лейкоцитов. Некоторые опухоли (например, печени) синтезируют эмбриональный  $\alpha$ -фетопротеин, что, по мнению Г.И. Абелева, может быть диагностическим критерием. Способность к образованию опухолевых антигенов и синтезу эмбриональных белков и составляет так называемую иммунологическую атипичность.

Морфологическая, биохимическая и иммунологическая атипичность определяют функциональную анаплазию. Она обычно сопровождается частичной или полной утратой опухолевыми клетками способности вырабатывать специфические для клеток-родоначальниц вещества - ферменты, секреты, гормоны, волокна или приобретением способности продуцировать вещества, совершенно несвойственные клеткам-предшественницам. Так, например, нерезко дедифференцированные саркомы способны вырабатывать коллаген и ретикулин, в то время как при выраженной анаплазии эта способность теряется. При опухолях мышц нарушается их сократительная функция, при опухолях желудка - секреторная функция, при опухолях печени - многообразные функции печеночных клеток - синтетическая, дезинтоксикационная, обменная и т.д. Изменяются такие свойства поверхности опухолевых клеток, как заряд, электрофоретическая подвижность, проницаемость, агглютинабельность (Н.Н. Швембергер), следствием чего является выход опухолевых клеток из сферы межклеточных взаимоотношений, т.е. нарушение контактного ингибирования.

**Инфильтративный или инвазивный рост.** Представляет собой способность опухоли прорасти, замещать и разрушать окружающие здоровые ткани. Инвазивный рост не ограничен во времени. Механизмы инвазивного роста полностью не выяснены. Важное значение принадлежит нарушению контактного ингибирования, и поэтому в отличие от нормальных тканей опухолевые клетки в результате постоянной пролиферации не образуют упорядоченные структуры. Этому способствует повышение проницаемости опухолевых клеток и выход лизосомальных ферментов, которые, расщепляя межклеточное вещество, способствуют разобщению клеток.

Определенное значение принадлежит способности опухолевых клеток интенсивно транспортировать через мембрану и утилизировать питательные вещества, даже при очень низкой концентрации их в окружающей опухоль среде. Поэтому находящиеся рядом здоровые клетки погибают от голода, облегчая, таким образом, инфильтрацию.

На определенном этапе опухоль продуцирует ангиогенный фактор, который вызывает пролиферацию сосудов. Опухолевый ангиогенный фактор состоит из белково-углеводного компонента и РНК, которая

стимулирует пролиферацию клеток сосудов (И.П.Терещенко, А.П.Кашулина).

Инфильтративный рост связан также с продукцией ферментов типа протеаз и гиалуронидазы, обеспечивая расщепление коллагена и белковых веществ межклеточных соединений.

Низкая антигенная активность опухолей и слабый иммунологический ответ - важные причины инвазивного роста и метастазирования. Вследствие недостаточной антигенности опухоли и иммунологического ответа, а также «экранирующей» роли антител, уменьшаются или исключаются киллерные эффекты лимфоцитов. Поэтому опухоль не только увеличивается в объеме, но и интенсивно инфильтрирует окружающие ткани.

Высказывается также мнение, что инфильтрации способствуют слабая связь опухолевых клеток, возможность отделения и активные движения их как по поверхности органа или ткани, так и по межклеточным пространствам.

По степени инфильтрации опухоли подразделяются на инфильтративные, с минимальной инфильтрацией и со смешанным типом роста. Инфильтративные опухоли, проникая в орган, часто изъязвляются, не имеют четких границ и называются эндофитными. Если опухоль растет над поверхностью или в просвет органа, например, желудка, имеет более или менее четкие границы, она называется экзофитной.

**Метастазирование** представляет способность опухолевых клеток отделяться, распространяться по организму и вызывать новые очаги. Это сложный биологический процесс, определяемый как свойствами самих неопластических клеток, так и реактивностью организма, а также локализацией, крово- и лимфообращением.

Метастазирование состоит из нескольких этапов, включающих отрыв клеток, попадание их в лимфатический или кровеносный сосуд, задержку опухолевого эмбола, размножение опухолевых клеток с формированием метастатического очага.

Распространение различных опухолевых клеток может идти лимфогенным, гематогенным, а чаще смешанным путем - лимфогематогенным. Иногда метастазирование начинается на ранних этапах опухолевого процесса, и метастатический очаг растет быстрее первичного и поэтому достаточно трудно, даже на вскрытии, определить первичный очаг — источник метастазирования.

Механизмы отрыва и поступления клеток по лимфогематогенным путям достаточно сложны и определяются многими факторами.

Важным первичным моментом является ослабление межклеточных контактов и снижение адгезии опухолевых клеток. Большое значение в формировании этих процессов принадлежит уменьшению кальция, обеспечивающего стабилизацию интрацеллюлярных пространств и чувствительность мембран к регуляторным влияниям. Во многом этому способствуют явления гиперпаратиреоза, возникающего у

3-40 % больных. Экспериментальные исследования И.П. Терещенко и А.П. Кашулиной показывают, что в условиях гиперпаратиреоза увеличивается частота метастазов, что объясняют также и иммунодепрессивными эффектами гормонов.

Повышение проницаемости мембран неопластических клеток и выход лизосомальных ферментов, а также фибринолитических веществ увеличивают способность клеток отрываться от первичного очага и распространяться по организму.

Поступление злокачественных клеток в лимфу и кровь обусловлено наличием отрицательного заряда и повышенной амебодной подвижностью вследствие наличия сократительного белка типа миозина. Слабая антигенность опухоли и подавление иммунитета — важные факторы метастазирования. По данным И.Т.Г. Терещенко и А.П. Кашулиной, чем выраженнее антигенное упрощение и дедифференцировка клеток, тем выше способность к метастазированию, о чем свидетельствует наиболее выраженное метастазирование при низкодифференцированных формах рака.

Касаясь особенностей опухолевых клеток метастазов, многие исследователи отмечают лучшее развитие митохондрий, большую устойчивость к действию лимфоцитов-киллеров и лечебным воздействиям по сравнению с опухолевыми клетками первичного очага, что свидетельствует о селекции метастазирующих элементов в направлении большей независимости от регулирующих влияний.

Наличие опухолевых клеток в крови или лимфе не означает развития метастазов, ибо многие из них погибают под влиянием факторов иммунитета или лечения, и только незначительная часть может найти благоприятные условия. К факторам, способствующим остановке, фиксации и размножению метастатических клеток, относятся нарушения гемостаза, обнаруживаемые у 95 % больных. Наиболее частым процессом является повышение свертываемости. Важная роль в локализации метастазов принадлежит тромбоцитам, количество и адгезивность которых увеличивается при опухолях. Это способствует тромбообразованию, а следовательно, локализации и имплантации опухоли. Это способствует, с одной стороны, фиксации, а с другой, фибриновая пленка уменьшает эффекты лимфоцитов-киллеров, а также поступление и действие лекарственных веществ.

Проникновение локализованных опухолевых клеток через стенку сосуда обусловлено сложным механизмом, в реализации которого принимают участие протеолитическая и фибринолитическая активность клеток метастатического очага, лейкоцитов, а также иммунологические реакции.

Как уже говорилось, развитие метастазов происходит в качественно новых условиях, связанных не только с различной локализацией первичного и метастатического очага, но и явлениями иммуноселекции, измененного обмена веществ и подавления контролирующих систем организма (нервной, эндокринной, иммунологической).



## **Изменения в организме при развитии опухолей**

Развитие опухоли сопровождается нарушениями функций органов и систем целостного организма (А.Д. Сперанский, Р.Е. Кавецкий, И.П. Терещенко, В.В. Городилова и др.). В свою очередь, как уже говорилось, функциональное состояние нервной, эндокринной, иммунологической и других систем оказывает существенное влияние на прогрессию злокачественных опухолей и приобретение ими более выраженных инвазивных свойств.

**Нарушение нервной системы.** Морфологические исследования показывают дегенеративные изменения нервных окончаний в опухолях. Нарушается и функциональное состояние различных отделов нервной системы. Так, при перевивке опухоли наблюдается повышение импульсации в чревном нерве, что рассматривается, как результат раздражения рецепторов. При последующем росте опухоли снижается биоэлектрическая активность нервных проводников.

О функциональных изменениях нервной системы у опухолевых больных свидетельствуют также признаки безразличия, потери интереса к окружающему миру и, наоборот, явления психоза на поздних стадиях опухолевого роста.

**Нарушения эндокринной системы.** Проявляются изменениями различных звеньев гуморального регуляторного механизма, но особенно страдает звено синтеза и секреции, транспорта и эффекта, последнее обусловлено нарушениями рецепции опухолевых клеток к гормональным влияниям.

В эксперименте при индукции опухолей у крыс выявлены фазные изменения катехоламинов и кортикостероидов.

Так, при действии канцерогенов первоначально наблюдается повышение интенсивности обмена катехоламинов с последующей их нормализацией. На третьем месяце с начала образования опухолевых очагов снова активируется симпато-адреналовая система. На поздних стадиях опухолевого роста снижается функция симпато-адреналовой системы.

При индукции опухолей отмечены фазные изменения в крови 11-оксикортикостероидов. В первые 3-10 дней в крови увеличивается количество 11-оксикортикостероидов с последующим снижением и нормализацией их в течение 2-3 месяцев. Повторное увеличение гормонов имеет место при уже сформировавшейся опухоли. Эти изменения являются важным механизмом иммунодепрессии при опухолевом процессе.

Наряду с указанными изменениями при опухолевом процессе отмечено увеличение гистамина в тканях, обеднение их катехоламинами, изменение соотношения адреналина и норадреналина, снижение сродства рецепторов клеток к серотонину (И.П. Терещенко, А.П. Кашулина).

**Изменения иммунитета при опухолях.** Развившаяся опухоль стимулирует кортикостероидную активность надпочечников с увеличением свободной фракции кортикостероидов и, таким образом, подавляет иммунологическую реактивность, следствием чего является целый

ряд осложнений у онкологических больных. По мнению И.П. Терещенко и А.П. Кашулиной, иммунодепрессия обусловлена как действием метаболитов опухоли, так и изменениями нейроэндокринной регуляции (рис. 17.1).

По данным Московского института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, у 50 % больных со злокачественными опухолями наблюдаются гнойные процессы. В 55 % случаев смерть онкологических больных вызывалась непатогенной флорой - кишечной палочкой, белым стафилококком (В.С. Шалот).

Анализируя изменения гуморального и клеточного иммунитета, исследователи отмечают уменьшение у онкологических больных Т-лимфоцитов в крови и лимфатических узлах.

В организме больных установлена возможность блокады противоопухолевого иммунитета. В роли блокирующих факторов могут выступать противоопухолевые антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса G. Адсорбируясь на мембранах опухолевых клеток, они не повреждают, а предохраняют их от действия Т-лимфоцитов. С другой стороны, высказывается возможность блокады рецепторов самих Т-лимфоцитов.

Кроме того, обращается внимание на способность опухолевых клеток продуцировать в окружающую среду растворимые антигены. В результате иммунологического ответа образуются противоопухолевые антитела, взаимодействие которых происходит в окружающей опухоль среде, создавая как бы «дымовую завесу», что предохраняет опухолевые клетки от повреждения и разрушения.

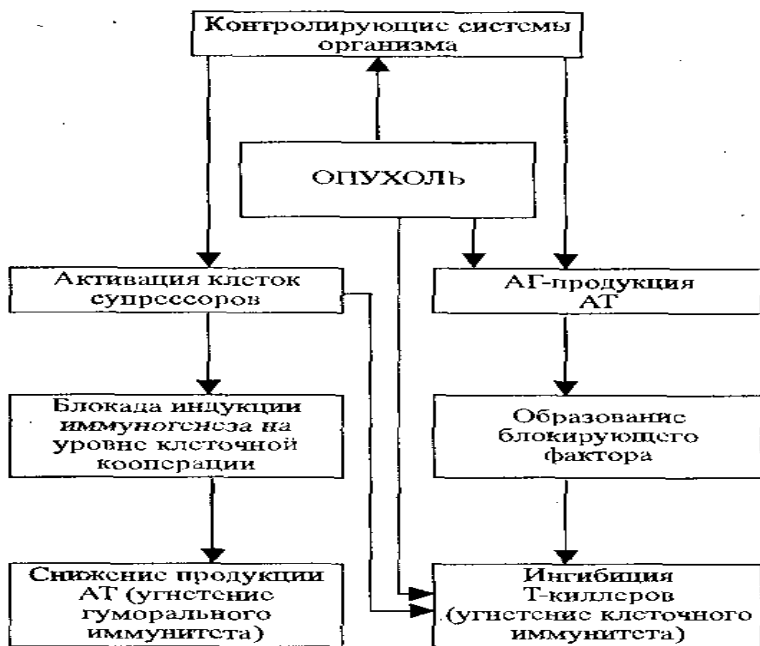


Рис. 17.1. Механизмы иммунодепрессии при злокачественных новообразованиях

**Нарушение свертывающей системы крови.** Часто причиной смерти онкологических больных являются нарушения свертывания крови, что проявляется тромбозами, тромбоэмболиями, тромбофлебитами, геморрагиями. Эти изменения обусловлены увеличением тромбокиназной активности злокачественных клеток, повышением свертывающей и угнетением антикоагулянтной, в том числе гепаринной, активности крови. Данные расстройства гемостаза, с одной стороны, обеспечивают фиксацию и развитие метастатических очагов, а, с другой, защищают опухолевые клетки от иммунологических механизмов за счет образования фибрина, препятствующего действию лимфоцитов-киллеров.

#### **Влияние опухоли на обмен веществ в организме.**

##### *Механизмы раковой кахексии*

Растущая опухоль оказывает влияние не только на функции нервной, эндокринной, иммунологической систем, но и, в конечном итоге, на обмен веществ в целостном организме. Именно этими системными влияниями объясняется гибель онкологических больных со злокачественными опухолями даже небольших размеров. Системное действие опухоли получило название паранеоплазии. Важный вклад в изучение паранеопластических влияний внесли ученые В.С. Шапот, И.П. Терещенко, В.В. Городилова, А.П. Кашулина и др.

Паранеоплазия связана с изменением программы генетического аппарата опухолевых клеток, в результате чего они начинают продуцировать вещества, несвойственные высокодифференцированным клеткам - родоначальницам опухоли (например, кортикотропин, СТГ, липотропин, пролактин, кальцитонин, паратгормон, биологически активные вещества и др.). В результате этого возникают соответствующие нарушения обмена веществ и функций организма. Кроме того, паранеопластические влияния связаны с такими биологическими особенностями опухолей, как способность интенсивно поглощать пищевые вещества типа глюкозы и аминокислот.

Считают, что усиленное потребление глюкозы и возникающий в результате этого перепад концентрации глюкозы в самой опухоли и крови способствует гипогликемии и, как следствие этого, активации гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем, о чем свидетельствует увеличение в крови и моче больных глюкокортикоидов. Эти гормональные сдвиги способствуют поддержанию уровня глюкозы в крови за счет распада гликогена в печени и стимуляции глюконеогенеза из глюкогенных аминокислот. Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют распад белков в органах и тканях, тормозят их синтез и одновременно активируют глюконеогенез в печени.

Усиление глюконеогенеза тормозит использование аминокислот для синтеза белков, следствием чего является иммунодепрессия и дистрофия внутренних органов (мышц, сердца, желудочно-кишечного тракта, лимфоидных узлов и т.д.).

Глюкокортикоиды и катехоламины усиливают мобилизацию липидов из жировых депо и увеличение их в крови (гиперлипидемия). Эти сдвиги рассматривают, как компенсацию дефицита основного энергетического субстрата - глюкозы.

Таким образом, в результате системного действия опухоли на организм возникают неспецифические изменения углеводного, белкового и жирового обмена.

Установлено также, что опухоль потребляет очень большое количество не только глюкозы, азота, но и витамина Е (токоферола) с обеднением основного его депо-печени.

У ряда онкологических больных наблюдается крайне резко выраженное исхудание - кахексия. Механизм ее достаточно сложен. В случае нарушения проходимости желудочно-кишечного тракта (опухоль пищевода, желудка, кишечника) основное значение в формировании кахексии принадлежит голоданию. Однако явления кахексии имеют место и при злокачественных опухолях других локализаций. Механизмы ее более сложные. Этому способствует интенсивное избирательное поглощение опухолью питательных веществ. Остальные органы и ткани испытывают недостаток их, особенно незаменимых аминокислот. Кроме того, необходимо учесть интенсивную мобилизацию углеводов и жиров из депо. Возникающие дистрофические изменения затрагивают и желудочно-кишечный тракт. Поэтому наряду с уменьшением аппетита сни-

жается пищеварение и всасывание необходимых организму веществ. Все это в целом ведет к снижению веса тела до критических величин и развитию кахексии. Патогенез важнейших расстройств гомеостаза представлен на рисунке 17.2.

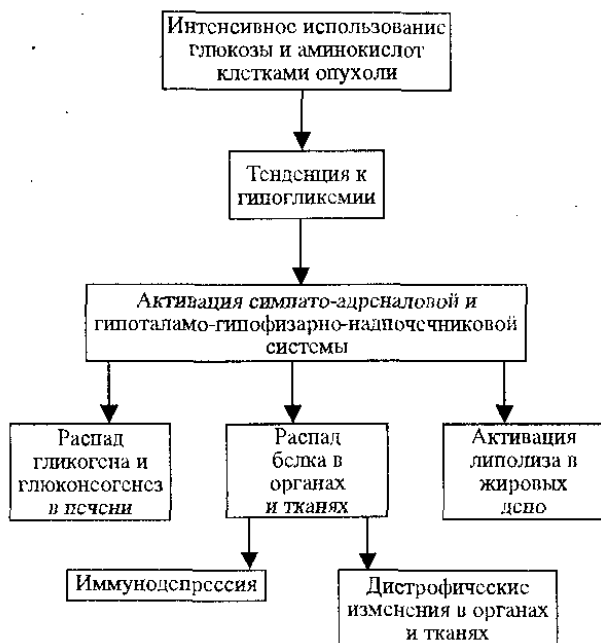


Рис. 17.2. Патогенез расстройств гомеостаза организма при опухолевом росте

### Общие принципы лечения злокачественных опухолей

В онкологии широко распространены три метода лечения: хирургический, лучевой и химический, или лекарственный. Хирургический метод наиболее эффективен на ранних этапах опухолевого роста, ибо удаление опухоли в пределах здоровой ткани обеспечивает явления абластики (отсутствия опухолевых клеток в организме). Во многом этому способствует удаление регионарных лимфатических узлов, т.к. независимо от стадии процесса нельзя исключить возможность метастазирования лимфатическим путем. Успешность хирургического лечения находится в определенной зависимости от выраженности анаплазии опухолевых клеток. Чем выше дифференцировка, тем больше оснований для успешного хирургического лечения и, наоборот, сочетание инфильтративного роста и выраженной анаплазии клеток неблагоприятно для хирургического вмешательства.

Лучевая терапия является ведущим методом лечения многих форм злокачественных опухолей. В основу лучевой терапии положена способность излучений вызывать торможение роста и даже гибель клеток, находящихся в состоянии размножения. Опухолевые клетки, ин-

тенсивно размножаясь, относятся к так называемым радиочувствительным клеткам. Известно, что радиочувствительность прямо пропорциональна интенсивности митотических процессов в тканях. Поэтому последовательность снижения радиочувствительности можно представить следующим образом: лимфоциты, клетки органов кроветворения, желудочно-кишечного тракта, соединительнотканые, костные, хрящевые, мышечные, нервные.

Радиочувствительность зависит также от жизненного цикла клеток. В митотическом или генерационном цикле выделяют: пресинтетический период (G<sub>1</sub>), фазу синтеза ДНК (S), постсинтетический или премитотический период (G<sub>2</sub>) и митоз (M). Наиболее чувствительна клетка, в том числе и опухолевая, в состоянии митоза. Чувствительность клеток снижается по мере нарастания неоплазии. Это нашло отражение в законе Ж. Бергонье и Трибандо, согласно которому чувствительность клеток к облучению прямо пропорциональна митотической активности и обратно пропорциональна дифференцированности клеток.

Имеется и ряд других закономерностей: чем моложе больной, тем выше чувствительность его тканей к облучению; чем лучше васкуляризирована опухоль, тем больше эффект лучевой терапии.

В основе механизма лечебного действия излучений на опухолевые клетки лежит образование свободных активных радикалов, перекисей, вторичных радиотоксинов, нарушающих клеточные мембраны ДНК, РНК, митохондрии, и другие сложные механизмы внутриклеточного обмена, в результате которых клетка гибнет не сразу, а в течение нескольких дней.

Лекарственная терапия менее эффективна по сравнению с хирургическим и лучевым методами лечения, особенно на ранних этапах опухолевого роста, хотя незаменима при распространенном процессе.

Химиотерапия включает гормоны и противоопухолевые препараты. Механизм действия многих противоопухолевых препаратов заключается в нарушении синтеза нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), блокаде ферментов (алкилирующие препараты — новэмбин, циклофосфан, тиофосфамид и др.). Вещества типа антиметаболитов (метотрексат, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин и др.), принимая участие в обмене, вызывают блокаду биохимических процессов. Все это способствует задержке митозов опухолевых клеток (цитостатическое действие) или разрушению их (цитотоксическое действие).

Химические вещества, как и излучения, особенно действуют на интенсивно делящиеся клетки. Поэтому, наряду с торможением и гибелью опухолевых клеток повреждаются ткани с интенсивным делением (костный мозг, лимфатические узлы, слизистая желудочно-кишечного тракта). В этом проявляется их токсическое действие, что ограничивает их широкое применение.

Действие гормонов как лечебных факторов при гормонально зависимых опухолях (рак молочной железы, матки, предстательной железы) основано на нормализации гормонального баланса организма, что подавляет или полностью исключает действие гормонов, усиливающих пролиферацию в гормонозависимых опухолях.

Механизм действия некоторых других противоопухолевых препаратов до сих пор неизвестен.

Как показывают наблюдения, химиотерапия действенна при лейкозах, лимфоме Беркита, но все же для широко распространенных опухолей (рак желудка, пищевода, кишечника) остается недостаточно эффективной по сравнению с лучевым и хирургическим методами (Б.Е. Петерсон).

Каждый из вышеперечисленных методов может использоваться как самостоятельный, но наибольший терапевтический эффект у онкологических больных наблюдается при комплексном их применении.

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. НОЗОЛОГИЯ.....	6
ГЛАВА 2. ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ .....	10
ГЛАВА 3. ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ .....	29
Влияние высокой и низкой температуры на организм .....	29
Действие механической травмы.....	34
Влияние измененного атмосферного давления на организм .....	34
Действие электрического тока .....	36
Действие ионизирующих излучений на организм. Лучевая болезнь .....	39
ГЛАВА 4. РЕАКТИВНОСТЬ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ .....	54
ГЛАВА 5. ПАТОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ .....	64
ГЛАВА 6. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА И ИХ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ .....	71
ГЛАВА 7. ФОРМИРОВАНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ .....	89
ГЛАВА 8. НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ. ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ, ПОСЛЕДСТВИЯ .....	112
ГЛАВА 9. СТРЕСС И ЕГО РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ.....	117
ГЛАВА 10. НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ .....	130
Глава 11. ГИПОКСИЯ.....	144
ГЛАВА 12. ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ .....	155
Нарушения энергетического обмена.....	155
Нарушения углеводного обмена .....	158
Нарушения белкового обмена.....	164
Нарушения липидного обмена.....	171
Нарушения кислотно-щелочного равновесия .....	176
Нарушения фосфорно-кальциевого обмена .....	187
Нарушения водно-электролитного баланса.....	189
ГЛАВА 13. БОЛЬ .....	197
ГЛАВА 14. ШОК.....	209
ГЛАВА 15. ВОСПАЛЕНИЕ .....	224
ГЛАВА 16. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОВЫШЕННОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА.....	248
ГЛАВА 17. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ.....	266