

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

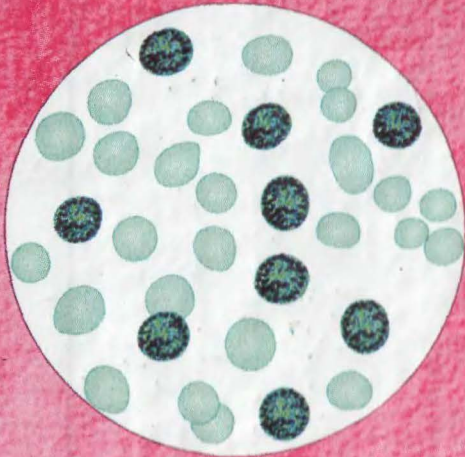
А.В.АТАМАН

В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ



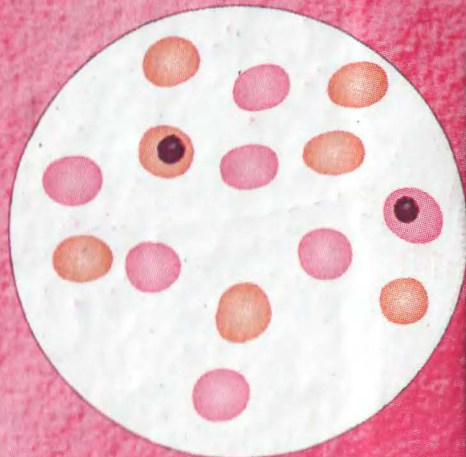
—ВРЕМЯ УЧОТЫ—

Рис.97



Ретикулоциты

Рис.98



Регенераторные формы
эритроцитов
(полихроматофилы, нормобласты).
Окраска по Романовскому - Гимза

Дегенеративные формы
эритроцитов
при железодефицитной анемии

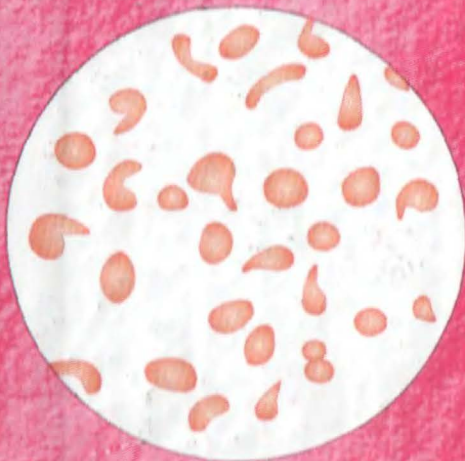


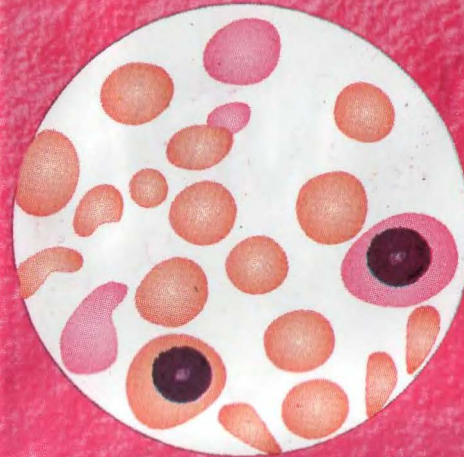
Рис.99

Дегенеративные формы
эритроцитов
при серповидноклеточной
анемии



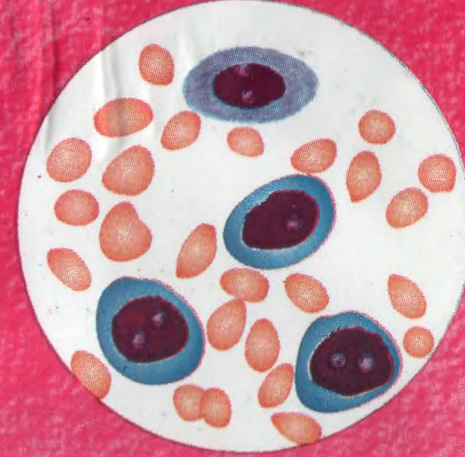
Рис.100

Рис.101



Клетки патологической
регенерации при
мегалобластической анемии

Рис.107



Картина крови
при остром лейкозе

Картина крови при
хроническом миелоцитарном
лейкозе

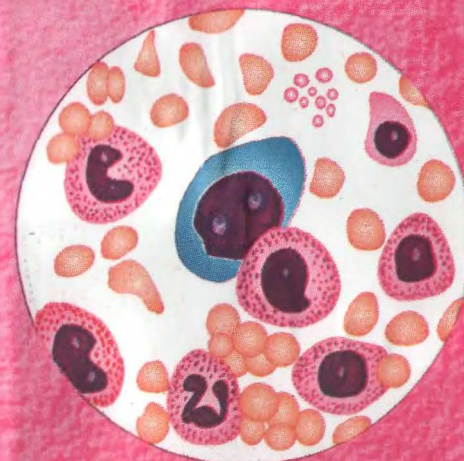


Рис.109

Картина крови при
хроническом лимфоцитарном
лейкозе



Рис.110

А.В.АТАМАН

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

В ВОПРОСАХ
И ОТВЕТАХ

Київ
Вища школа
2000

УДК 616-092
ББК 52.5я73
А92

Олександр Васильович Атаман — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нормальної і патологічної фізіології Сумського державного університету

Рецензенти: д-р мед. наук, проф. *М.М.Бідюк* (Львівський державний медичний університет), д-р мед. наук, проф. *А.І.Гоженко* (Клінічно-діагностичний консультативний центр, м.Одеса)

Редакція літератури з природничих наук та АПК
Редактор *Л.Є.Канівець*

У посібнику у формі запитань і відповідей викладено основні розділи патологічної фізіології згідно з навчальною програмою для студентів медичних вузів, затвердженою Міністерством охорони здоров'я України (Київ, 1993).

Для студентів медичних вузів. Може бути корисним для лікарів усіх спеціальностей під час підготовки до іспитів на кваліфікаційну категорію.

Атаман А.В.

А92 Патологическая физиология в вопросах и ответах: Учеб. пособие. К.: Вища шк., 2000. — 608 с.; ил.
ISBN 5-11-004778-2

В пособии в виде вопросов и ответов изложены основные разделы патологической физиологии в соответствии с учебной программой для студентов медицинских вузов, утвержденной Министерством здравоохранения Украины (Киев, 1993).

Для студентов медицинских вузов. Может быть полезно врачам всех специальностей при подготовке к экзаменам на квалификационную категорию.

ББК 52.5я73

ISBN 5-11-004778-2

© Атаман А. В., 2000

Легко следовать правильно за тем,
кто правильно идет впереди.

Я.Коменский

ОТ АВТОРА

Идея написания “Патологической физиологии в вопросах и ответах” родилась на кафедре патологической физиологии Киевского медицинского института и принадлежит члену-корреспонденту АМН СССР Н.Н.Зайко. Воплощая его идею в жизнь, я хотел почтить светлую память учителя, которому обязан своим становлением как ученого и педагога.

Жизнь Николая Никифоровича Зайко — это целая эпоха в отечественной патофизиологии. Он имел счастливую возможность учиться и работать у таких корифеев медицины, как А.А.Богомолец, Е.С.Лондон, Н.Н.Аничков. Это счастье — иметь выдающегося учителя — он подарил и нам, своим ученикам.

Воспитанный на лучших традициях мировой науки, необычайно чуткий ко всему новому и прогрессивному, он шел впереди и стремился быть первым всегда и во всем.

Он был первым, когда читал свои лучшие лекции, выступал с лучшими докладами, когда, слотив вокруг себя своих учеников, решил создать лучший учебник.

Разрабатывая проблему нервной трофики, он впервые сформулировал концепцию патогенеза нейродистрофического процесса в тканях с нарушенной чувствительной иннервацией. Развиваемое под его руководством научное направление стало одним из основных элементов в фундаменте теории медицины.

На протяжении многих лет Н.Н.Зайко был признанным лидером патофизиологов Украины. Возглавляемое им Украинское республиканское общество объединило лучших представителей теоретической медицины, стало центром научных дискуссий и генератором многих идей как в области собственно научных исследований, так и в вопросах преподавания патологической физиологии.

Научные и педагогические заслуги Николая Никифоровича были отмечены Государственной премией УССР, премией имени А.А.Богомольца, медалями Ф.Шиллера и Я.Пуркинью, многочисленными правительственными наградами, почетными званиями.

Н.Н.Зайко всегда щедро делился со своими учениками тем, чем

его так богато одарила природа и чему научила жизнь. Его благородство, интеллигентность, мудрость и доброта всегда были прекрасным образцом для подражания. Мы всегда и во всем могли гордиться своим Учителем.

Сегодня с радостью вспоминаю царившую на кафедре атмосферу высокой интеллигентности, доброжелательности, творчества, здоровой конкуренции. Благодарю судьбу за возможность учиться у старших товарищей и коллег. У лучшего Учителя были и лучшие ученики — Ю.В.Быць, Л.Я.Данилова, В.А.Горбань, В.А.Михнев, И.И.Потоцкая, Л.А.Попова, Л.П.Заярная, Н.К.Симеонова, Н.С.Смирнова. Всегда испытывал радость от общения и с другими учениками Николая Никифоровича, с которыми не пришлось вместе работать, — Г.М.Бутенко, Э.В.Гюллингом, А.Г.Резниковым, О.И.Сукманским. Счастья им и творческих успехов.

Автор искренне благодарен фирме “Пхюн” и Хвостову Юрию Николаевичу, принявшим непосредственное участие в подготовке и издании этой книги.

ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

1. ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ И МЕТОДЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КАК УЧЕБНАЯ ДИСЦИПЛИНА

1.1. Что такое патологическая физиология?

Патологическая физиология — это наука, изучающая общие закономерности возникновения, развития и исхода болезни. Это наука о жизнедеятельности больного организма.

1.2. В чем состоит особенность предмета патологической физиологии?

Болезнь и больной организм являются предметом изучения многих общетеоретических медицинских и всех клинических дисциплин. Особенность предмета патологической физиологии состоит в том, что она изучает *общее в болезни*, т.е. наиболее общие закономерности возникновения и развития болезни, в то время как другие науки изучают частное, особенное, специальное.

1.3. Какие задачи решает патологическая физиология как наука?

1. Установление *сущности* болезни (что такое болезнь?).
2. Изучение *причин и условий возникновения* болезни.
3. Раскрытие *механизмов развития* болезни и отдельных ее проявлений, установление закономерностей течения болезни и механизмов выздоровления.
4. Определение общих принципов *профилактики и лечения* болезней.

Указанные задачи находят свое решение в рамках четырех составных частей патологической физиологии как науки: нозологии, этиологии, патогенеза, экспериментальной терапии.

1.4. Как связана патологическая физиология с другими науками?

Можно выделить следующие связи (рис. 1).

1. Связь с науками, изучающими свойства факторов окружающей среды, способных вызывать болезни (физика, химия, биология, микробиология, социология). Эти науки дают сведения, необходимые для изучения этиологии.

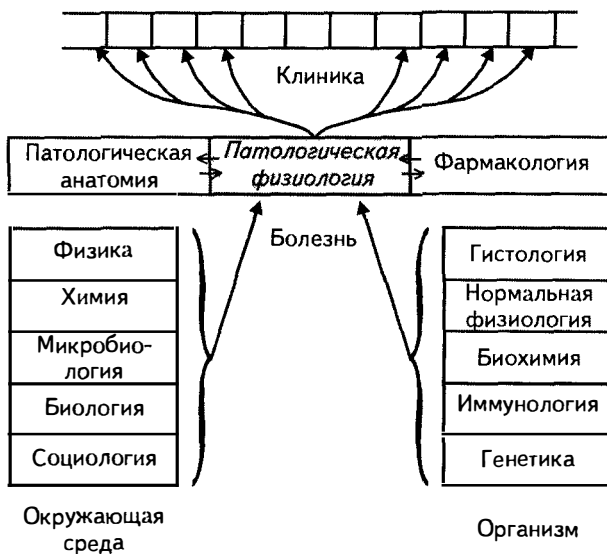


Рис.1 Связь патологической физиологии с другими науками

2. Связь с науками, изучающими свойства организма и его жизнедеятельность (цитология, эмбриология, гистология, нормальная физиология, биохимия, иммунология, генетика). Эти науки создают основу для изучения патогенеза

3. Связь с общетеоретическими науками, изучающими болезнь (патологическая анатомия, фармакология) Эти науки вместе с патологической физиологией создают целостную картину болезни.

4. Связь с клиническими науками. Патологическая физиология определяет основные этиологические и патогенетические принципы профилактики, диагностики и лечения болезни.

1.5. Какова взаимосвязь патофизиологии с клиникой?

Клиника ставит перед патофизиологами проблемы и предоставляет необходимый для их решения фактический материал.

Патофизиология, являясь научной основой медицины (философией медицины), устанавливает этиологию и патогенез болезней и на этой основе определяет главные направления их предупреждения и лечения (рис. 2).

По образному выражению А.А.Богомольца, врач, который в своей деятельности не умеет руководствоваться принципами патологической физиологии, никогда не поймет ни единой строки в чудесной книге природы о человеке.

Этиологические факторы

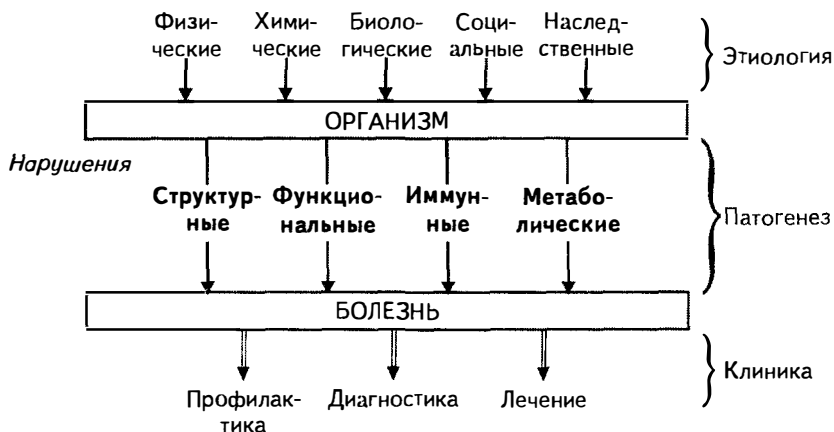


Рис 2 Патофизиология — общетеоретическая основа медицины

1.6. Какие методы использует медицина в изучении болезней?

Для изучения болезни используют – клинический, эпидемиологический, анатомический, экспериментальный методы

Клинический метод предполагает изучение болезни непосредственно у пациента больного человека. Патофизиология всегда использовала этот метод для решения поставленных перед ней задач. Современные достижения науки делают возможным исследование большого количества функциональных, биохимических, иммунологических и других показателей у больного человека. В связи с этим сегодня довольно быстро развивается одно из направлений патологической физиологии — *клиническая патофизиология*.



Рис.3. Врачи, не знающие патофизиологии

Эпидемиологический метод использует в качестве объекта изучения болезни популяцию людей. Он имеет огромное значение для установления причин возникновения и закономерностей развития инфекционных заболеваний. Патофизиология не применяет этот метод непосредственно, но использует полученные с его помощью данные,

касающиеся этиологии основных неинфекционных болезней (например, изучение факторов риска атеросклероза).

Анатомический метод является основным методом патологической анатомии, которая вместе с патофизиологией изучает сущность болезни, используя при этом в качестве объекта труп человека.

Экспериментальный метод предполагает изучение болезни на лабораторных животных, которые являются объектом моделирования болезней человека.

1.7. Что является основным методом патологической физиологии? В чем его особенность?

Основной метод патофизиологии — *эксперимент*. Эксперимент в широком понимании слова — это активное влияние человека на природу и искусственное воспроизведение разных ее явлений с целью познания объективных закономерностей. Особенность патофизиологического эксперимента состоит в воспроизведении на лабораторных животных экспериментальных моделей болезней с целью установления механизмов их возникновения, развития и исхода у человека.

1.8. Что мы называем экспериментальной моделью болезни?

Экспериментальная модель болез-



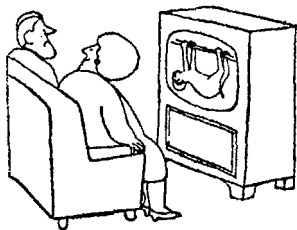


Рис.4. Экспериментальная модель болезни, воспроизведенная у животных, всегда проще болезни человека

ни — это искусственное воспроизведение у лабораторных животных болезни, которая имеет те или иные черты соответствующей болезни человека.

1.9. Какое значение имеет патофизиологический эксперимент как метод изучения болезни у человека?

Хотя эксперимент на животных не воспроизводит полную картину соответствующей болезни у человека, он дает возможность наблюдать и изучать болезнь от самого начала до ее завершения, что невозможно в клинике. В эксперименте можно контролировать условия окружающей среды, влияющие на течение болезни, а также исходное состояние животных, которые являются объектом опыта. Эксперимент — это единственная возможность изучения таких влияний на организм, использование которых в клинике

недопустимо (травма, трансплантация опухолей, облучение). Экспериментальные исследования дают объективный материал для построения научных теорий.

1.10. Какие существуют виды эксперимента?

Различают острый и хронический эксперименты.

Острый эксперимент (вивисекция) основан на оперативном вмешательстве в организм животного. Он позволяет изучать острые расстройства в организме, например шок, коллапс, краш-синдром, острая недостаточность дыхания, кровообращения, почек и др.

Хронический эксперимент — длительный, дает возможность изучать динамику развития болезни. Его используют для моделирования хронических болезней, например атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, язвенной болезни и др.

1.11. Назовите этапы проведения патофизиологического эксперимента.

1. Планирование эксперимента. 2. Моделирование патологического процесса. 3. Получение информации об изменениях в организме экспериментальных животных. 4. Анализ и синтез полученных результатов.

1.12. Что такое планирование эксперимента?

Этот этап экспериментальных исследований предусматривает:

а) создание рабочей гипотезы; б) постановку цели и задач исследования; в) определение объекта эксперимента (вид, возраст, пол животных); г) составление схемы эксперимента (характер и частота патогенных влияний, доза, продолжительность т.д.); д) определение объема исследований (количество опытов, перечень конкретных методик, которые будут использованы).

1.13. Какие существуют методы моделирования болезней?

Метод удаления. Удалением печени моделируют печеночную недостаточность, почек — острую почечную недостаточность, поджелудочной железы — сахарный диабет, гипофиза — пангипопитуитризм.

Метод разрушения (повреждения). С этой целью используют хирургические воздействия (перерезание нервов, разрушение нервных центров, повреждение тканей), физические факторы (ионизирующая радиация, температура и др.), химические агенты (яды, ингибиторы), иммунные воздействия (противотканевые сыворотки, антитела).

Метод перегрузок. Вызывая функциональные перегрузки высших центров ЦНС, моделируют неврозы; создавая искусственные пороки сердца, воспроизводят сердечную недостаточность; введением больших количеств холестерина и NaCl моделируют соответственно атеросклероз и артериальную гипертензию.

Метод создания дефицита. Создавая дефицит кислорода в барокамере; моделируют гипоксию; применяя безвитаминные рационы, получают а- и гиповитаминозы, антиоксидантную недостаточность.

Метод нарушения нервной и гормональной регуляции. Широко используют раздражение или повреждение нервных структур, фармакологические вмешательства в обмен нейромедиаторов, введение больших

количеств гормонов или их аналогов.

Метод создания преград.

Перевязывая кровеносные сосуды, моделируют инфаркт миокарда и артериальную гипертензию, а общий желчный проток — механическую желтуху. Введение в коронарные сосуды эмболов используют для воспроизведения инфаркта миокарда.

Метод экзогенной индукции.

Вводят в организм или действуют на него факторами, которые являются специфическими возбудителями болезни. Так моделируют все инфекционные болезни, злокачественные опухоли, аллергию.

Метод трансплантации применяют при изучении злокачественных опухолей, склеротических поражений сосудов.

Метод эксплантации — изучение патологических процессов вне организма: в культурах тканей, на изолированных органах. Используют при изучении опухолевого роста, атеросклероза, аллергических реакций.

1.14. Какие методы использует патологическая физиология для получения информации об изменениях в организме экспериментальных животных?

1. **Морфологические** (макроскопическое изучение, световая и электронная микроскопия и др.).

2. **Функциональные** (регистрация мышечных сокращений, электрокардиография, энцефалография, запись спирограмм, определение потребления кислорода и др.).

3. **Биохимические** (определение концентрации субстратов, гормонов, электролитов, продуктов обмена, активности ферментов).

4. **Иммунологические** (определение титра антител, бласттрансформации лимфоцитов и др.).

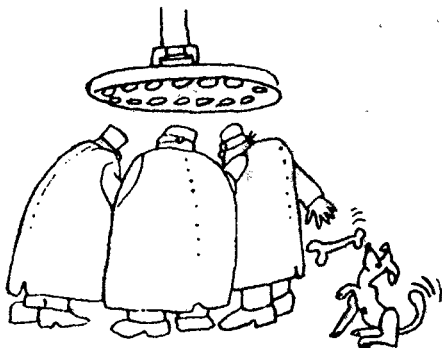


Рис.5. Метод удаления — один из методов моделирования болезней

С помощью указанных методов получают информацию об изменениях на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном уровнях и на уровне организма в целом.

1.15. Какие методы анализа полученных результатов могут быть использованы в экспериментальных исследованиях?

1. **Математические методы.** К ним относятся методы статистики, позволяющие выявить корреляцию между разными группами показателей; приемы математического моделирования.

2. **Сравнительные методы анализа:**

а) **филогенетический** — моделирование и сравнение патологических процессов у видов животных, пребывающих на разных уровнях эволюционного развития;

б) **онтогенетический** — изучение и сравнение патологических процессов у животных на разных этапах их индивидуального развития;

в) **топографо-анатомический** — изучение и сравнение патологических процессов в разных органах, в разных участках одного и того же органа, в разных клетках.

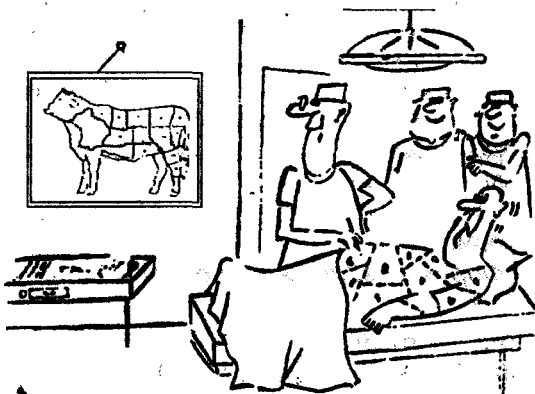
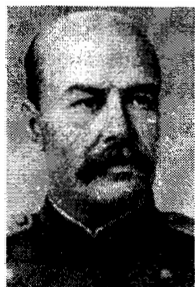


Рис.6. Патофизиология широко использует филогенетические методы анализа патологических процессов

3. **Метод сочетания патогенных воздействий** предусматривает использование разных комбинаций патогенных влияний. В этих условиях иногда удается выявить такие свойства патологического процесса, которые остаются скрытыми, если на организм действует только один фактор.

4. **Метод корректирующих влияний.** Моделируют патологический процесс, а потом пытаются устранить те или иные его проявления введением определенных веществ или другими влияниями. Этот метод по-



В.В.Пашутин
(1845–1901)

звolyет уточнить механизмы развития патологических процессов и может быть положен в основу поиска средств их профилактики и лечения.

1.16. Где и когда возникла патологическая физиология как учебная дисциплина?

Первые кафедры патологической физиологии (общей патологии) в России были созданы во второй половине прошлого века. Особая заслуга в становлении новой дисциплины принадлежит В.В.Пашутину, который не только сформулировал задачи нового учебного предмета, но и реализовал их на практике, открыв в 1874 г. первую кафедру патологической физиологии в Казанском университете, а через пять лет — в Военно-медицинской академии в Петербурге.

1.17. Назовите составные части патологической физиологии как учебной дисциплины.

1. Общая патология. 2. Патофизиология органов и систем.

Общая патология охватывает широкий круг вопросов, объединенных в разделы: нозология, патогенное действие факторов внешней среды, роль внутренних факторов в патологии, типические патологические процессы, типические нарушения обмена веществ.

Патофизиология органов и систем изучает общие закономерности развития патологических процессов в отдельных функциональных системах, а также этиологию и патогенез наиболее распространенных нозологических форм.

1.18. Какова история развития патологической физиологии в Украине?

Историческими центрами развития патофизиологии в Украине были Киев, Харьков и Одесса. Наиболее яркими представителями украинской школы патофизиологов являются Н.А.Хржонщевский, В.В.Подвысоцкий, А.А.Богомолец, А.В.Репрев, Д.Е.Альперн, Н.Н.Зайко.

Н.А.Хржонщевский основал в 1869 г. кафедру общей патологии на медицинском факультете Университета им. Св.Владимира в Киеве, предложил оригинальные методы прижизненной окраски клеток и тканей.

В.В.Подвысоцкий возглавлял кафедру общей патологии в Киевском университете с 1887 по 1900 год, а с 1900 по



Н.А.Хржонщевский
(1836–1906)



В.В.Подвысоцкий
(1857–1913)



А.А.Богомолец
(1881–1946)



А.В.Репрев
(1853–1930)

1905 год был деканом и заведующим кафедрой общей патологии в университете г.Одессы. Его научные труды посвящены проблемам регенерации паренхиматозных органов, изучению инфекционного процесса, эпидемиологическим исследованиям. Этот ученый создал известную научную школу, представителями которой были А.А.Богомолец, Д.К.Заболотный, И.Г.Савченко, Л.А.Тарасевич.

А.В.Репрев возглавлял кафедру патофизиологии Харьковского медицинского института. Его научные работы касаются главным образом проблем обмена веществ и эндокринологии.

Д.Е.Альперн (1894–1968), ученик А.В.Репрева, в течение 40 лет заведовал Харьковской кафедрой, был автором учебника по патологической физиологии, работал над проблемами воспаления и аллергии.

1.19. Каков вклад А.А.Богомольца в развитие патологической физиологии?

А.А.Богомолец много работал в различных областях патологической физиологии (эндокринная патология, опухолевый рост, переливание крови, старение), но больше всего усилий приложил к изучению физиологической системы соединительной ткани.

Он доказал, что эта система не только соединяет клетки в тканях и органах, но также играет огромную роль в их функционировании. От состояния соединительной ткани зависит устойчивость организма против инфекционных заболеваний, злокачественных опухолей. Состояние соединительной ткани определяет и фактический возраст человека. Отсюда — стремление А.А.Богомольца найти способ активации системы соединительной ткани. Этого он достиг при помощи антирептикулярной цитотоксической сыворотки, которая в малых дозах стимулирует соединительную ткань, повышая резистентность организма.

А.А.Богомолец, являясь президентом АН Украины, был организатором Института физиологии (теперь имени А.А.Богомольца) и ини-

циатором создания Института геронтологии, Института проблем онкологии, Института эндокринологии и обмена веществ.

1.20. Чем известна научная школа А.А.Богомольца?

А.А.Богомольц создал известную во всем мире научную школу патофизиологов. Его учениками были Н.Н.Сиротинин, Р.Е.Кавецкий, Е.А.Татаринов, Н.Н.Горев, В.П.Комиссаренко, Н.Н.Зайко.

Н.Н.Сиротинин (1896–1977) внес весомый вклад в изучение проблем реактивности и резистентности. Он осуществил сравнительно-эволюционный анализ явлений инфекции, иммунитета и аллергии. Им изучены гипоксические состояния при различной патологии, разработаны практические рекомендации по проблеме гипоксии в космической медицине. Н.Н.Сиротинин создал активно функционирующую и сегодня научно-исследовательскую лабораторию в Приэльбрусье.

Р.Е.Кавецкий (1899–1978), возглавляя Институт проблем онкологии, изучал роль соединительной ткани и нервно-эндокринной регуляции в развитии опухолей. Он показал, что интенсивность метастазирования злокачественных опухолей зависит от функционального состояния системы соединительной ткани. Разработал концепцию о взаимоотношениях опухоли и организма.

Е.А.Татаринов (1892–1950) был заведующим кафедрой патофизиологии Киевского медицинского института. Разрабатывал проблемы общей патологии инфекций, реактивности организма, злокачественного роста.

Н.Н.Горев (1900–1992) был одним из организаторов и директором Института геронтологии. Основные его исследования посвящены патологии кровообращения. Им разработаны экспериментальные модели, позволяющие изучать роль различных отделов нервной системы в патогенезе гипертонической болезни; исследованы особенности развития атеросклероза в зависимости от возраста.

В.П.Комиссаренко (1907–1993) организовал и возглавил Киевский НИИ эндокринологии и обмена веществ. Его работы посвящены изучению механизмов действия гормонов на организм. Им предложены гормональные препараты, широко используемые в лечении эндокринных заболеваний.

Н.Н.Зайко (1908–1991), ученик А.А.Богомольца, Н.Н.Аничкова и Е.С.Лондона, на протяжении 25 лет возглавлял кафедру патологической физиологии Киевского медицинского института. Является автором учебника, выдержавшего три издания. Создал научную школу в области изучения нервной трофики и нейродистрофического процесса. Многие годы был председателем Украинского научно-медицинского общества патофизиологов.

2. ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

2.1. Какие основные понятия использует общая нозология?

Основные понятия общей нозологии: здоровье, норма, болезнь, патологический процесс, патологическое состояние, патологические реакции.

2.2. Что такое здоровье?

Единого всеобъемлющего определения понятия “здоровье” нет. Каждое из определений характеризует какую-то одну грань здоровья.

Здоровье — это состояние гармонии (философское определение).

Здоровье — это состояние ничем не ограниченной реализации генетически запрограммированных процессов саморегуляции, самообновления и самовоспроизведения, составляющих сущность жизни. Это жизнь в полном объеме (общебиологическое определение).

Здоровье — это способность сохранять постоянство внутренней среды организма в изменчивых условиях окружающего мира (общефизиологическое определение).

Здоровье — это состояние полного физического, психологического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических пороков (определение ВОЗ, 1946).

Здоровье — это состояние нормы (определение, используемое в практической деятельности врача).

2.3. Что такое норма?

Существует два подхода к определению этого понятия: *статистический* и *общефизиологический*. Согласно первому, норма — это то, что наиболее часто встречается в популяции. Согласно второму, норма — это биологический оптимум функционирования и развития организма.

Второе определение отражает научный подход к понятию “норма”. Однако этот подход в силу ограниченности наших знаний и возможностей остается пока не реализованным. Поэтому врач в повседневной деятельности пользуется статистическим определением нормы.

2.4. Какое содержание вкладывают в понятие “болезнь”?

В зависимости от соотношения абстрактного и конкретного понятие “болезнь” используют в медицине в трех значениях: болезнь как философское обобщение, болезнь как нозологическая единица и болезнь как заболевание конкретного человека (рис. 7).



Рис.7. Соотношение абстрактного и конкретного в болезни

2.5. Какие существуют определения понятия “болезнь” как философского обобщения?

Болезнь — это стесненная в своей свободе жизнь (К.Маркс).

Болезнь — это жизнь в ненормальных условиях, возможная благодаря существованию приспособительных механизмов (Р.Вирхов, с дополнением Ю.Конгейма).

Болезнь — это реакция организма на вредно действующие на него влияния внешней среды (С.П.Боткин).

Болезнь — это нарушение в организме точной координированности его физиологических функций (К.Бернар, А.А.Богомолец).

Болезнь — это диалектическое единство и борьба разрушительного и защитного (И.П.Павлов).

Болезнь есть нарушение нормальной жизнедеятельности организма при действии на него повреждающих агентов, в результате чего понижаются его приспособительные возможности (Н.Н.Зайко).

2.6. Чем отличается болезнь от здоровья?

Существует три точки зрения.

1. Нет качественных различий между болезнью и здоровьем. Другими словами, болезнь отличается от здоровья только количественными характеристиками (К.Бернар, Р.Вирхов, И.В.Давыдовский).

2. В болезни возникает новое качество, однако оно не является результатом появления чего-то принципиально нового, а есть следствием перехода количественных изменений в качественные (А.А.Богомолец).

3. Болезнь — это качественно новое состояние организма. Существуют законы развития болезни, которые во многом отличаются от законов жизнедеятельности организма (В.В.Пашутин).

2.7. Какие существуют принципы классификации болезней?

Существует несколько принципов классификации болезней:

1. *Этиологический*, согласно которому выделяют наследственные и приобретенные, инфекционные и неинфекционные болезни.

2. *Анатомо-топографический* — сердечно-сосудистые болезни, болезни органов дыхания, болезни почек и др.

3. *По возрасту и полу* — детские болезни, болезни старческого возраста, женские болезни.

4. *Экологический* — тропические болезни, болезни Крайнего Севера и др.

5. В зависимости от *уровня поражений* — молекулярные болезни, хромосомные болезни.

6. *Социальный* — профессиональные болезни, болезни военного времени, “болезни цивилизации”.

7. *Патогенетический* принцип — аллергические, воспалительные, опухолевые, обменные и другие болезни.

8. В зависимости от соотношения *структурных и функциональных нарушений* — органические и функциональные болезни.

9. *По клиническому течению* — острые, подострые и хронические.

10. В зависимости от *методов*, которые преимущественно используют для лечения болезней, — терапевтические и хирургические болезни.

2.8. Что такое патологический процесс?

Патологический процесс — это последовательность закономерно возникающих в организме реакций на повреждающее действие патогенного фактора. Это сочетание процессов разрушения (повреждения) и защитных компенсаторных реакций, возникающих на разных уровнях организации организма под действием патогенного фактора.

2.9. Чем различаются понятия “патологический процесс” и “болезнь”?

Патологический процесс может развиваться на разных уровнях организации: молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном. *Болезнь* же — это состояние организма. Если патологический процесс достигает уровня организма в целом, т.е. нарушает его жизнедеятельность, то он превращается в болезнь. Поэтому патологический процесс — это не обязательно болезнь, однако не может быть болезни без патологического процесса.

2.10. Дайте определение понятия “типические патологические процессы”.

Типические патологические процессы — это процессы, которые развиваются по одинаковым законам, независимо от при-

чины, локализации, вида животных и индивидуальных особенностей организма. Примерами таких процессов могут быть воспаление, опухоль, процесс, местные расстройства кровообращения, гипоксия, голодание, лихорадка.

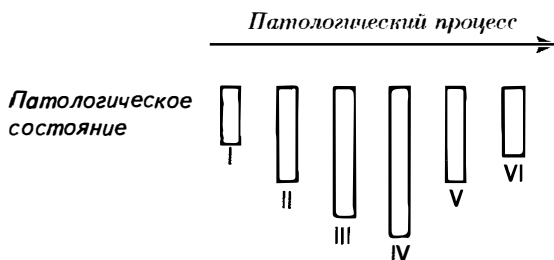
2.11. Что такое патологическое состояние?

В широком понимании патологическое состояние — это совокупность патологических изменений в организме, возникающих вследствие развития патологического процесса. В узком смысле слова — это стойкое отклонение от нормы, имеющее биологически отрицательное значение для организма (состояние после ампутации конечностей, рубец, потеря зубов и др.).

2.12. Как взаимосвязаны патологический процесс и патологическое состояние?

Патологический процесс и патологическое состояние имеют такие же связи, как и категории “движение” и “покой”, “динамическое” и “статическое”.

Когда врач изучает больного в данный конкретный момент вре-



мени, то он изучает патологическое состояние. Когда врач изучает больного в динамике, т.е. изменения патологических состояний, то он изучает патологический процесс (рис. 8).

Возможны следующие варианты взаимоотношений этих двух категорий.

Рис.8. Патологические состояния отражают динамику развития патологического процесса

1. Патологический процесс без патологического состояния. На начальных этапах действия патогенного фактора патологический процесс может развиваться, но благодаря защитным компенсаторным реакциям отклонений от нормы еще нет.

2. Патологический процесс проявляется патологическими состояниями. Это самый распространенный вариант связи.

3. Патологическое состояние без патологического процесса. Патологический процесс уже завершен, а патологическое состояние остается надолго.

2.13. Что такое патологическая реакция?

Патологическая реакция — это неадекватный и биологиче-

ски нецелесообразный ответ организма или его систем на действие обычных или чрезмерных раздражителей. Патологическая реакция является элементом разрушительной, собственно патологической стороны патологического процесса. Примеры: аллергия, патологические рефлексy.

2.14. Какие бывают исходы болезней?

Возможные исходы болезней: выздоровление (полное и неполное), рецидив, переход в хроническую форму, смерть.

2.15. Что такое выздоровление?

Выздоровление — это процесс, который ведет к ликвидации нарушений, вызванных болезнью, и восстановлению нормальных отношений со средой, для человека — прежде всего к восстановлению трудоспособности.

Полное выздоровление — это состояние, при котором исчезают все следы заболеваний и организм полностью восстанавливает свои приспособительные возможности. При неполном выздоровлении выражены последствия болезни. Они остаются надолго или навсегда. Выздоровление обеспечивается срочными (аварийными) и долговременными защитно-компенсаторными реакциями организма.

2.16. Что такое ремиссия, рецидив, осложнение?

Ремиссия — это временное улучшение состояния больного, проявляющееся в замедлении или прекращении прогрессирования болезни, частичном обратном развитии или исчезновении клинических проявлений патологического процесса.

Рецидив — это новое проявление болезни после кажущегося или неполного ее прекращения.

Осложнение — это вторичный по отношению к имеющейся болезни патологический процесс, возникающий в связи с особенностями патогенеза первичного (основного) заболевания или как непредвиденное следствие проводившихся диагностических и лечебных мероприятий.

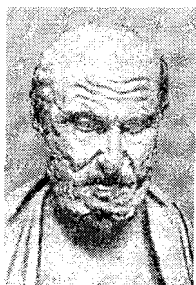
2.17. Что такое терминальные состояния?

Терминальные состояния — это состояния, пограничные между жизнью и смертью. К ним относятся состояния умирания, включающие несколько стадий: преагонию, агонию, клиническую смерть, биологическую смерть.

2.18. Назовите основные исторически сложившиеся направления в учении о болезни.

Гуморальное, солидарное, виталистическое, анатомическое, целлюлярное, функциональное.

2.19. Назовите главных представителей гуморального направления в учении о болезни. Как развивается это направление на современном этапе?



Гиппократ
(460–377 до н.э.)

Гуморальная патология — это система теоретических взглядов, согласно которым основным механизмом развития болезней является нарушение состояния жидкостей организма. Основоположником этого направления является Гиппократ. Его последователями были Гален, Ибн-Сина (Авиценна), Парацельс, Рокитанский, Селье.

На современном этапе гуморальное направление находит свое отражение в решении таких проблем, как нарушение гуморальных механизмов регуляции (эндокринология), роль гуморальных факторов в развитии патологических процессов (медиаторы воспаления, регуляторы пролиферации и др.), гуморальные механизмы иммунитета.

2.20. Назовите главных представителей солидарного направления в учении о болезни. Как развивается это направление на современном этапе?

Солидарное направление — это система теоретических взглядов, согласно которым сущность болезни состоит в нарушении соотношения и характера движения твердых частиц организма (solidus — твердый). Это направление возникло на основе атомистического учения Демокрита. Основоположником солидарного направления считается древнегреческий врач Асклепиад (II—I в. до н.э.).

Современным эталом развития рассматриваемого направления следует считать молекулярную патологию, которая изучает молекулярные механизмы развития болезней (наследственная патология, молекулярная онкология, иммуногенетика и др.).

2.21. В чем сущность клеточной теории патологии Вирхова?

Клеточная (целлюлярная) патология — это направление, которое рассматривает клетку как материальный субстрат болезни, а саму болезнь — как определенную сумму поражений множества отдельных клеток.

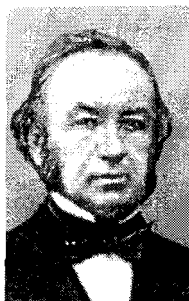
Основные положения этой теории были сформулированы в работах Р.Вирхова в 1855–1858 гг. и состоят в следующем.



Р.Вирхов
(1821–1902)



И.М.Сеченов
(1829–1905)



К.Бернар
(1813–1878)



Ф.Мажанди
(1783–1855)

1. Болезнь организма — это болезнь его клеток.
2. Болезнь всегда имеет свою локализацию.
3. Болезнь возникает при одном из трех условий (триада Вирхова): а) *гетерометрия*, т.е. изменение количества клеток; б) *гетеротопия* — появление клеток не на своем месте; в) *гетерохрония* — появление клеток не в свое время.

2.22. В чем сущность функционального направления в учении о болезни?

Представители этого направления считают, что в основе развития болезней лежат нарушения функциональных связей между отдельными элементами организма.

Основоположниками функционального направления являются Франсуа Мажанди и Клод Бернар.

Во второй половине XIX века в России получила развитие концепция *нервизма*, которая отводила главенствующую роль в регулировании процессов жизнедеятельности организма и развитии болезней нервной системы. Яркими представителями нервизма были И.М.Сеченов, И.П.Павлов, Н.Е.Введенский, А.А.Ухтомский, Л.А.Орбели, А.Д.Сперанский.

3. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

3.1. Что такое этиология?

Этиология — это учение о *причинах* и *условиях* возникновения болезней.

3.2. Какие философские категории составляют основу этиологии?

В основе этиологии лежат понятия причинности и детерминизма. Причинность — это философская категория, которая отражает объективно существующую связь явлений, среди которых одно явление (причина) при определенных условиях неизбежно вызывает возникновение другого явления (следствия).

Детерминизм — это философское учение об общей, объективной, универсальной взаимосвязи и причинной обусловленности процессов и явлений природы, общества и сознания.

Применительно к этиологии любая болезнь как явление имеет свою причину. Возникновение и развитие болезни происходит не случайно, а подчиняется определенным закономерностям. Поскольку законы возникновения и развития любого явления можно познавать, то принципиально возможным является управление процессами природы, а следовательно, и болезни.

3.3. Что такое причина болезни? Какими свойствами она обладает?

Причиной болезни следует считать тот фактор, без которого она не может возникнуть ни при каких условиях.

Фактор может быть причиной, если обладает тремя свойствами: 1) является материальным, т.е. существует объективно, независимо от сознания; 2) взаимодействует с организмом; 3) придает болезни специфичность (Н.Н.Зайко).

3.4. Сколько причин может иметь болезнь?

Если речь идет о болезни как о типическом патологическом процессе или нозологической единице, то можно прийти к заключению о существовании многих причин заболевания. Это так называемый принцип полиэтиологичности. Например, причинами воспаления легких как нозологической единицы могут быть вирусы, стафилококк, пневмококк, грибы, радиация, отравляющие вещества, аспирация и др. (рис. 9).

Однако когда речь идет о болезни как заболевании конкретного человека, то принцип полиэтиологичности является неверным. В этих

условиях единственно правильным есть утверждение: одна болезнь — одна причина.

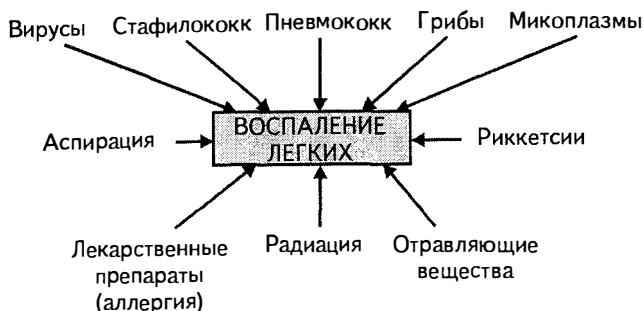


Рис.9. Возможные причины воспаления легких

3.5. Что такое условия возникновения болезни? Как условия могут влиять на развитие болезней?

Условия возникновения болезни — это совокупность различных факторов, среди которых ни один не является абсолютно необходимым для ее развития. По характеру влияния на возникновение болезни все условия разделяют на две группы (рис. 10).

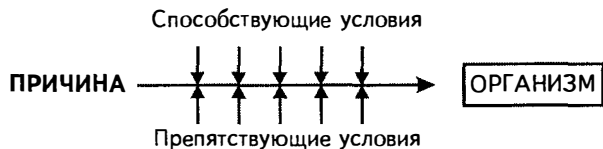


Рис.10. Влияние условий на возникновение болезни

I. Условия, которые усиливают действие причины и таким образом способствуют развитию болезни. Например, причиной острых респираторных заболеваний являются вирусы, а способствующими условиями — охлаждение, утомление, отсутствие иммунитета. Иногда условия могут иметь решающее значение. Без определенных условий, несмотря на наличие причины, болезнь не возникает (например, аллергия на пищевые продукты).

II. Условия, которые ослабляют действие причины и таким образом препятствуют развитию болезни. К ним относятся рациональное питание, правильная организация режима дня, физическая культура, хороший уход за больным. Иногда условия могут полностью нейтрализовать действие причины (например, наличие естественного или приобретенного иммунитета к тем или иным возбудителям инфекционных болезней).

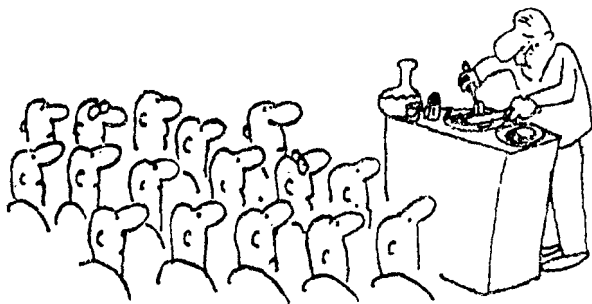


Рис.11. Регулярное питание и правильная организация режима дня являются условиями, препятствующими развитию болезней

3.6. Как классифицируют этиологические факторы?

Совокупность причин и условий, имеющих отношение к возникновению болезни, получила название **этиологических факторов**. Этиологические факторы бывают **экзогенными** (внешними) и **эндогенными** (внутренними) (рис. 12).

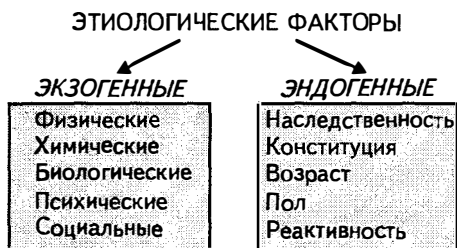


Рис.12. Классификация этиологических факторов.

к экзогенным факторам относятся: а) физические — механическое воздействие, радиация, высокая и низкая температуры, электрический ток, перегрузка, невесомость и др.; б) химические — неорганические и органические соединения естественного и искусственного происхождения; в) биологические — вирусы, риккетсии, бактерии, простейшие, гельминты, членистоногие; г) психические — слово; д) социальные — уровень развития общества, традиции и др.

Эндогенными факторами являются наследственность, конституция, возраст, пол, реактивность организма.

3.7. Что такое факторы риска? Приведите примеры.

Факторы риска — это совокупность факторов, наличие которых в популяции людей статистически достоверно увеличивает заболеваемость определенной болезнью.

Принадлежность тех или иных условий к факторам риска определяют с помощью эпидемиологических методов, которые охватывают большие контингенты людей. Так, было установлено, что факторами риска атеросклероза являются нарушение липидного состава плазмы крови, артериальная гипертензия, возраст, принадлежность к мужскому полу, ожирение, гиподинамия, наследственные факторы, стресс.

3.8. Как влияют социальные факторы на возникновение болезней?

Социальными называют факторы, связанные с деятельностью общества, уровнем развития экономики. Различают “болезни цивилизации” и “болезни слаборазвитых стран”.

“Болезни цивилизации” связаны с высоким уровнем развития промышленности, с достижением обществом определенного уровня цивилизации. К ним относятся атеросклероз, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, аллергия, неврозы.

В слаборазвитых странах распространены болезни, в возникновении которых важное значение имеют плохие условия жизни, несоблюдение гигиенических требований, отсутствие специфической профилактики, плохая сопротивляемость организма. Это инфекционные болезни, белково-энергетическая недостаточность и др. Наиболее уязвимым контингентом являются дети.

3.9. Действием каких факторов объясняют развитие “болезней цивилизации”?

В развитии “болезней цивилизации” имеют значение: а) загрязнение окружающей среды; б) урбанизация — перемещение больших групп населения из сельской местности в города (невозможность быстрой адаптации вызывает стрессы и развитие болезней); в) гиподинамия; г) изменение характера питания — потребление высокоэнергетических рафинированных продуктов.

3.10. Назовите основные направления общей этиологии. В чем их сущность?

Основные направления общей этиологии:

1. **Монокауализм.** Это течение в патологии, которое признает абсолютное верховенство причины в возникновении болезни. У болезни всегда есть одна причина. Разные условия практически не имеют никакого значения. Это течение возникло во второй половине XIX в. и связано с успехами в микробиологии. Является материалистическим, метафизическим.

2. **Кондиционализм.** Это течение, которое не признает определяющей роли причины в возникновении болезни. Его представители счи-

тают, что болезнь возникает как следствие сочетания многих равнозначимых факторов, т.е. условий. Выделить из такой совокупности какой-либо один, самый существенный фактор не представляется возможным (принцип полиэтиологичности). Указанная концепция появилась в начале XX в. и является отражением субъективно идеалистических воззрений на болезнь.

3. *Конституционализм.* Сторонники этого течения считают, что решающее значение в возникновении болезни принадлежит не патогенным факторам окружающей среды, а самому организму, в частности его наследственности и конституции.

4. *Психосоматическое направление.* Полагают, что в основе развития болезней лежат нарушения психической сферы человека, в частности подсознательных психических процессов. Часто соматическая болезнь возникает как результат конфликта между потребностями организма и возможностями их удовлетворения. Эта концепция является развитием учения Фрейда в медицине.

Сущность современных представлений о соотношении причин и условий в возникновении болезней основывается на главных принципах диалектики и детерминизма, которые в патологии раскрываются в сложном переплетении таких противоположностей, как внешнее и внутреннее, наследственное и приобретенное, случайное и необходимое, специфическое и неспецифическое. Ни одно из условий, без которых патогенное свойство возбудителя не проявится, ни даже их совокупность не вызовут заболевание в отсутствие самого возбудителя. Однако и общие закономерности, и необходимость возникновения патологического процесса при действии возбудителя проявляются в каждом единичном случае только при наличии необходимых для этого условий. При этом специфические особенности болезни (ее форма, течение и т.д.) зависят уже не столько от возбудителя, сколько от комплекса условий, прежде всего от общего состояния организма, его генетической предрасположенности и др. При таком рассмотрении каждое из условий по отношению к определенной особенности болезни выступает уже как причина.

4. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

4.1. Что такое патогенез?

Патогенез — это учение о механизмах развития, течения и исхода болезни.

4.2. На какие периоды делится патогенез болезни?

Различают четыре периода: 1) латентный (инкубационный); 2) продромальный; 3) период выраженных клинических признаков; 4) исход болезни. В латентный период еще отсутствуют какие-либо клинические признаки. Его продолжительность — от нескольких секунд до многих лет (для лепры — 20 лет). В продромальный период появляются некоторые неспецифические признаки болезни.

4.3. Как взаимосвязаны причина и патогенез болезни?

Существует три варианта связей между причиной и патогенезом (рис. 13).

1. Этиологический фактор играет роль толчка и включает патогенез. Для течения патогенеза дальнейшее существование причины не является обязательным (ожоги, лучевая болезнь).

2. Сосуществование причины и патогенеза. Патогенез продолжается до тех пор, пока действует этиологический фактор (большинство инфекционных болезней).

3. Персистенция этиологического фактора. Агенты, вызвавшие болезнь, задерживаются в организме дольше, чем продолжается патогенез. При этом свойства этиологического фактора могут меняться под влиянием организма (бактерионосительство после инфекционной болезни).

4.4. Сочетание каких процессов и явлений составляет основу патогенеза?

Патогенез болезни всегда включает два типа процессов и явлений. С одной стороны, это повреждение, разрушение, т.е. собственно патологические изменения и процессы. Они ведут к нарушениям гомеостаза. С другой, — это защитные, приспособительные реакции и процес-

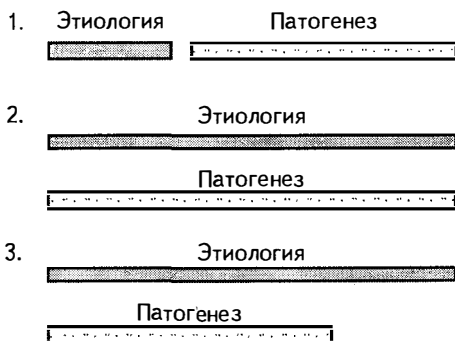


Рис.13. Варианты "сосуществования" этиологии и патогенеза

сы. Они направлены на устранение нарушений гомеостаза, возникающих под влиянием патогенных факторов и разрушительных процессов в организме.

4.5. Что такое адаптация и компенсация? В чем общность и различие этих понятий?

Адаптация — это приспособление организма и его структур к изменяющимся условиям внешней среды. Адаптация обеспечивает сохранение гомеостаза и предупреждает повреждение в условиях действия факторов окружающей среды.

Компенсация — это состояние, которое развивается как результат реализации компенсаторных реакций и процессов, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза вследствие действия патогенных факторов. Компенсация ликвидирует последствия повреждения.

Основу адаптации и компенсации составляют одни и те же механизмы, которые называют защитно-приспособительными, или защитно-компенсаторными.

Различие между этими понятиями состоит в том, что адаптация развивается при увеличении интенсивности действия обычных факторов внешней среды. Повреждение еще не произошло, а показатели гомеостаза пребывают на крайних границах нормы. Компенсация же развивается при действии патогенных факторов, когда происходит повреждение, а показатели гомеостаза выходят за крайние границы нормы.

4.6. Как происходит становление адаптации и компенсации?

Различают два этапа развития этих состояний.

I. Этап немедленной адаптации и компенсации. Происходит мобилизация существующих механизмов и резервов, в результате чего увеличивается нагрузка на единицу функционирующей системы, развивается ее гиперфункция. На этом этапе события разворачиваются по такой схеме: действие патогенного фактора → нарушение гомеостаза → восприятие нарушений гомеостаза → регуляторные центры → немедленные защитные реакции (специфические и неспецифические) → гиперфункция соответствующих структур, поддерживающих гомеостаз.

II. Этап долговременной адаптации и компенсации. Его основу составляет увеличение мощности систем, ответственных за адаптацию и компенсацию. Это достигается увеличением количества структур, обеспечивающих гиперфункцию, т.е. развивается гипертрофия. При этом нагрузка на единицу функционирующей системы уменьшается до нормы. На клеточном уровне развивается следующая цепь событий.

Гиперфункция → нарушение внутриклеточного гомеостаза → активация генома → увеличение синтеза соответствующих белков → гипертрофия клеток.

Сравнительная характеристика срочных и долговременных механизмов адаптации и компенсации:

Срочные механизмы	Долговременные механизмы
Мобилизация существующих механизмов	Увеличение мощности компенсаторных механизмов
Использование существующего резерва структур	Увеличение количества структур (гипертрофия)
Увеличение интенсивности функционирования структур	Уменьшение интенсивности функционирования структур до нормы

4.7. Что такое причинно-следственные отношения в патогенезе? Какие существуют варианты этих отношений?

Разные события, которые происходят в организме в процессе развития болезни, находятся между собой в определенных причинно-следственных отношениях, т.е. одно и то же явление патогенеза одновременно является следствием одних событий и причиной других.

Различают следующие типы таких отношений.

1. **“Прямая линия”**. События в патогенезе развиваются по прямой линии, когда одно явление является следствием предыдущего и причиной следующего (рис. 14).

2. **Разветвленные типы**. К ним относятся дивергенция и конвергенция. При *дивергенции* определенные события патогенеза имеют много следствий. Например, при сахарном диабете отсутствие инсулина как центральное звено патогенеза имеет своим следствием нарушения углеводного, жирового, белкового, водно-солевого обменов и кислотно-основного состояния (рис. 15).

При *конвергенции* разные события патогенеза ведут к одному и тому же следствию. Например, при воспалении в разных клетках и в плазме крови образуются различные биологически активные вещества (гистамин, серотонин, простагландины, кинины). Все они вызывают расширение артериол



Рис.14. Пример “прямой линии” в патогенезе

(артериальную гиперемию) и повышают проницаемость сосудов (рис. 16).

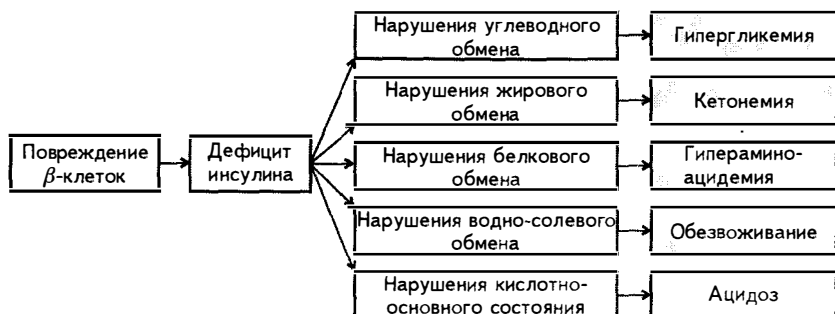


Рис.15. Дивергенция в патогенезе сахарного диабета

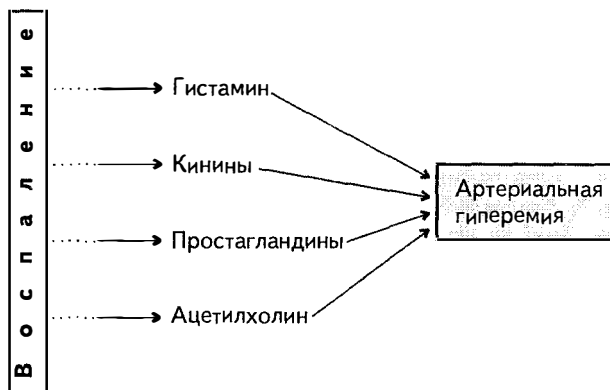


Рис.16. Конвергенция как тип причинно-следственных отношений в патогенезе воспаления

3. “Порочный круг” (circulus vitiosus). Это такой тип причинно-следственных отношений, когда определенные явления патогенеза через определенную последовательность событий приводят к усилению самих себя. Указанный вариант является самым опасным, потому что он самоподдерживает патогенез болезни и усугубляет ее течение.

4.8. Приведите примеры развития патогенеза по типу “порочного круга”.

В патогенезе любого шока большое значение имеет уменьшение артериального давления. Возникающая артериальная гипотензия является причиной кислородного голодания. Гипоксия головного мозга

приводит к угнетению сосудодвигательного центра и еще большему снижению артериального давления (круг замкнулся) (рис. 17).

В стадии декомпенсации при перегревании повышается температура тела. Это приводит к увеличению скорости всех биохимических реакций в организме, в том числе окислительных. В результате этого возрастает теплопродукция и, как следствие, еще больше увеличивается температура тела (рис. 18).



Рис.17. "Порочный круг" в патогенезе шока

увеличивается температура тела

4.9. Что такое главное звено патогенеза?

Главное звено патогенеза — это процесс, который необходим для разворачивания всех остальных. Он развивается под действием этиологического фактора и определяет специфику болезни. Своевременная ликвидация главного звена приводит к устранению патологического процесса в целом. На этом основан главный принцип патогенетического лечения болезней.



Рис.18. "Порочный круг" в развитии гипертермии

Так, при сахарном диабете главным звеном патогенеза является недостаток инсулина. Ликвидация его (введение гормона) приводит к исчезновению других проявлений болезни (гипергликемии, глюкозурии, полидипсии, кетонемии, комы).

4.10. Что понимают под специфическими и неспецифическими механизмами патогенеза?

В патогенезе всегда сочетаются специфические и неспецифические процессы и механизмы.

Специфические всецело зависят от свойств и особенностей причины и определяют основные характеристики болезни. Поиск специфических признаков лежит в основе распознавания (диагностики) болезней.

Неспецифические определяются генетически детерминированными свойствами самого организма, закрепленными в эволюции. Это меха-

низмы стандартного ответа на любой патогенный фактор. Они направлены на увеличение резистентности организма к повреждению и осуществляются при участии нервной и эндокринной регуляторных систем. В связи с этим выделяют *нервные* (парабиоз, патологическая доминанта, нарушения корково-висцеральных отношений, нейродистрофический процесс) и *эндокринные* (стресс) неспецифические механизмы патогенеза.

4.11. Какие существуют связи между местными и общими явлениями в патогенезе?

Возможно существование двух типов связей между местным и общим в патогенезе.

I. Первично развиваются местные нарушения. Они при соответствующих условиях могут приводить к общим изменениям в организме.

Так, воспаление, опухоли, ожоги являются местными нарушениями. Однако, если их выраженность достигает определенного уровня, они могут вызывать развитие общих нарушений — лихорадки, кахексии, ожоговой болезни.

II. Первично развиваются общие нарушения. Они могут проявляться местными изменениями.

Так, при сахарном диабете (общем заболевании) вторично развиваются местные процессы — фурункулы, поражения сосудов, нервов, почек, сетчатки глаза. Общие изменения липидного обмена в организме часто ведут к развитию атеросклероза, что может проявляться такими местными поражениями, как инфаркт миокарда, инсульты, гангрена нижней конечности и др.

4.12. Как взаимосвязаны структурные и функциональные нарушения в патогенезе?

В основе любых функциональных нарушений лежат структурные изменения на разных уровнях биологической организации — молекулярном, субклеточном, клеточном и т.д. Отсюда следует, что чисто функциональных болезней нет. С другой стороны, функциональные нарушения, возникающие в патогенезе, могут быть причиной развития вторичных структурных изменений. Так, гиперфункция клеток и органов (функциональные изменения) закономерно приводит к их гипертрофии (структурные изменения).

5. ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

5.1. Что такое механическая травма? Какие общие нарушения могут быть обусловлены механической травмой?

Механическая травма — это повреждение ткани твердым телом или распространением взрывной волны. Местно травма может проявляться в виде разрывов, ушибов, переломов, раздавливания или их комбинации. Часто механическая травма сочетается с кровопотерей, повреждением нервных стволов и кожных покровов. Наиболее тяжелыми общими проявлениями травмы являются травматический шок и синдром длительного раздавливания (краш-синдром) (см. разд. 12).

5.2. Какие патологические процессы могут развиваться при действии на организм термических факторов?

При общем действии на организм высокой температуры может развиваться *гипертермия* (перегревание), при местном — *ожоги*. Длительное пребывание организма в условиях низкой температуры может приводить к развитию *гипотермии*, местное же действие низкой температуры является причиной *отморожения*.

В развитии гипер- и гипотермии выделяют две стадии: *компенсации* и *декомпенсации*. В первую стадию благодаря защитно-компенсаторным реакциям организма температура ядра тела не меняется, несмотря на действие термических факторов. Если указанные реакции будут недостаточны, то наступает стадия декомпенсации, основным признаком которой является выход температуры тела за пределы нормы.

5.3. Как изменяется теплопродукция и теплоотдача в разные стадии гипо- и гипертермии?

Патологический процесс	Теплопродукция	Теплоотдача
<i>Гипотермия</i>		
Стадия компенсации	Увеличивается	Уменьшается
Стадия декомпенсации	Уменьшается	Увеличивается
<i>Гипертермия</i>		
Стадия компенсации	Уменьшается	Увеличивается
Стадия декомпенсации	Увеличивается	Уменьшается

5.4. Какие защитно-компенсаторные реакции развиваются при гипотермии?

При гипотермии защитно-компенсаторные реакции развиваются в двух направлениях.

И. Реакции, направленные на ограничение теплоотдачи: а) спазм периферических сосудов; б) уменьшение потоотделения; в) изменение позы и другие поведенческие реакции, уменьшающие площадь открытых поверхностей тела; г) повышение теплоизоляционных свойств шерсти у животных за счет сокращения гладких мышц, поднимающих волосы (у человека сохранилась рудиментарная реакция — “гусиная кожа”).

II. Реакции, направленные на повышение теплопродукции: а) увеличение сократительного термогенеза (повышение тонуса скелетных мышц, мышечная дрожь, произвольные движения); б) увеличение не-сократительного термогенеза (усиление окислительных процессов, разобщение окисления и фосфорилирования).

5.5. Какими собственно патологическими изменениями проявляется стадия декомпенсации при гипотермии?

Главным признаком этой стадии является понижение температуры ядра тела, что закономерно приводит к уменьшению скорости всех биохимических реакций в организме, в том числе и процессов биологического окисления. При этом резко уменьшается потребление кислорода и образование АТФ в клетках. Дефицит энергии приводит к угнетению жизненно важных функций организма: деятельности ЦНС, дыхания, кровообращения, в результате чего развивается кислородное голодание. Гипоксия, в свою очередь, усугубляет дефицит АТФ — замыкается “порочный круг”, приводящий в конечном итоге к смерти.

5.6. Какие защитно-компенсаторные реакции развиваются при гипертермии?

При гипертермии защитно-компенсаторные реакции направлены на увеличение теплоотдачи. К ним относятся: 1) расширение периферических сосудов; 2) увеличение потоотделения; 3) реакции, направленные на увеличение площади открытой поверхности тела (изменение позы, поведенческие реакции); 4) тепловая одышка у животных.

5.7. Какими собственно патологическими изменениями проявляется стадия декомпенсации при гипертермии?

Основным признаком второго периода перегревания — *стадии декомпенсации* является повышение температуры тела. Оно сопровождается резким возбуждением ЦНС, усилением дыхания, кровообращения и обмена веществ. Дальнейшее повышение температуры тела и перевозбуждение нервных центров могут закончиться их истощением, нарушением дыхания, функции сердца и снижением артериального давления. Развивается гипоксия.

В результате обильного потоотделения развивается обезвоживание, нарушается электролитный обмен. Сгущение крови и повышение

ее вязкости создают дополнительную нагрузку на аппарат кровообращения и способствуют развитию недостаточности сердца. На фоне нарастающих явлений кислородного голодания появляются судороги, наступает смерть.

Острое перегревание с быстрым повышением температуры тела получило название теплового удара.

5.8. Какие общие изменения могут возникать при ожогах?

Комплекс общих изменений в организме, возникающих при обширных и глубоких ожогах, носит название ожоговой болезни.

Различают следующие стадии ожоговой болезни: ожоговый шок, ожоговая токсемия, ожоговая инфекция, ожоговое истощение, исход.

В развитии *ожогового шока* главная роль принадлежит болевому фактору. Этим, в частности, объясняется весьма продолжительная эректильная фаза (фаза возбуждения) шока.

Ожоговые токсины появляются в организме в результате нарушения обмена веществ, но больше всего их образуется на месте повреждения. Из поврежденных тканей в общий кровоток поступают денатурированный белок и токсические продукты его ферментативного гидролиза.

Интоксикация организма усиливается *инфекцией*. Ее источником являются поврежденные ткани и содержимое кишок. Это осложнение объясняется снижением барьерных свойств организма, в частности гибелью кожи, нарушением функции системы мононуклеарных фагоцитов, изменением защитных свойств слизистой оболочки кишок.

Большое значение в патогенезе ожоговой болезни имеют *обезвоживание* и *нарушения электролитного обмена*. Потеря белков и жидкости происходит главным образом на месте поражения как результат повышения проницаемости сосудистой стенки. Сгущение крови и повышение ее вязкости затрудняют кровообращение и работу сердца.

Ожоговое истощение характеризуется прогрессирующей кахексией, отеками, анемией, дистрофическими изменениями во внутренних органах, осложнениями (пневмонией, гломерулонефритом), недостаточностью коркового вещества надпочечников.

В процессе выздоровления происходит полное отторжение некротических тканей, заполнение дефекта грануляциями, рубцевание и эпителизация.

5.9. Какие виды ионизирующего излучения могут оказывать патогенное действие на организм?

Патогенным действием обладают все виды ионизирующего излучения: корпускулярные (α - и β -частицы, нейтроны, протоны) и элек-

ромагнитные волны (рентгеновское, гамма-излучение). Механизмы действия ионизирующей радиации на клетки и последствия облучения организма представлены на рис. 19.



Рис.19. Механизмы патогенного действия ионизирующего излучения

5.10. От чего зависит чувствительность тканей к действию ионизирующей радиации?

Главным фактором, определяющим чувствительность тканей к ионизирующей радиации, является способность клеток к делению и его интенсивность. Следовательно, самой высокой радиочувствительностью обладают ткани, в которых процессы деления клеток выражены наиболее интенсивно. Это в первую очередь кроветворная и лимфоидная ткани, где обновление клеток происходит постоянно. Следующей в рассматриваемом ряду стоит эпителиальная ткань, в особенности эпителий пищеварительной трубки и половых желез, а также

покровный эпителий кожи, затем — эндотелий сосудов; последние в этом ряду — хрящевая, мышечная и нервная ткани.

5.11. В чем сущность прямого повреждающего действия ионизирующей радиации на клетки?

Под прямым повреждающим действием ионизирующей радиации понимают непосредственное ее действие на макромолекулы и надмолекулярные структуры клеток (см. рис. 19). Энергия ионизирующей радиации, превышающая энергию внутримолекулярных и внутриатомных связей, вызывает ионизацию молекул, разрыв наименее прочных связей, образование свободных радикалов и т.д.

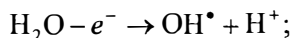
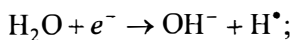
Структурными проявлениями прямого действия радиации являются разрыв хромосом, расщепление молекул ДНК, РНК, набухание органоидов клетки.

Подсчитано, что прямое действие радиации обуславливает около 45% суммарного биологического ее эффекта.

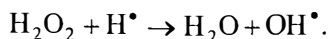
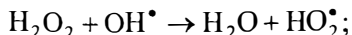
5.12. В чем сущность непрямого повреждающего действия ионизирующей радиации на клетки? Что такое радиоллиз воды?

Непрямое повреждающее действие ионизирующей радиации обусловлено образованием в клетке большого количества свободных радикалов. Основным их источником являются молекулы воды. Процесс образования свободных радикалов водорода и гидроксила из воды под влиянием радиации получил название радиолиза воды.

Радиоллиз воды:



Образование вторичных свободных радикалов:



Образовавшиеся свободные радикалы взаимодействуют друг с другом, в результате чего образуются так называемые вторичные свободные радикалы и гидропероксиды. Их накопление ведет к быстрой

активации процессов свободнорадикального окисления азотистых оснований ДНК и РНК, белков-ферментов (особенно сульфгидрильных групп, входящих в состав активных центров), липидов, аминокислот.

На долю непрямого действия приходится 55% суммарного биологического эффекта ионизирующей радиации.

5.13. Что такое радиотоксины?

Радиотоксины — это продукты свободнорадикального окисления, образующиеся в тканях под действием радиоактивного облучения. Наибольшее значение в патогенезе лучевых поражений имеют липидные радиотоксины (липидные гидропероксиды, эпоксиды, альдегиды, кетоны). Являясь промежуточными и конечными продуктами пероксидного окисления липидов, они накапливаются в мембранах клеток и нарушают их барьерные свойства.

Кроме того, в облученных клетках из некоторых аминокислот (тирозин, триптофан) образуются так называемые хиноновые радиотоксины. Они являются химическими мутагенами, угнетают активность многих ферментов.

Радиотоксины, попадая из поврежденных клеток в кровь, оказывают патогенное действие и на удаленные от места их образования органы и ткани. Этим, в частности, объясняются общие нарушения в организме при местных лучевых поражениях.

5.14. Какие факторы способствуют и какие препятствуют развитию лучевых поражений?

Развитию лучевых поражений способствуют повышение температуры, увеличение напряжения кислорода и содержания воды в тканях. В этих условиях увеличивается скорость свободнорадикальных реакций, а следовательно, и не прямое повреждающее действие ионизирующей радиации. И наоборот, понижение температуры, кислородное голодание и обезвоживание являются факторами, замедляющими развитие лучевых поражений.

5.15. Какие защитно-компенсаторные механизмы в клетках направлены на предупреждение и ликвидацию лучевого повреждения? Что такое радиопротекторы?

Для защиты клеток от лучевого поражения наибольшее значение имеют *антиоксидантные системы и механизмы репарации ДНК* (подробно см. разд. 6 и 11).

Радиопротекторами называют вещества, введение которых предупреждает или уменьшает степень развития лучевых поражений. Наиболее изучены сегодня с этой точки зрения антиоксиданты и препараты, являющиеся донаторами сульфгидрильных групп. При ис-

пользовании последних достигается эффект защиты собственных SH-групп, входящих в состав активных центров многих ферментов.

5.16. Назовите формы и стадии развития острой лучевой болезни.

В зависимости от поглощенной дозы облучения выделяют три формы острой лучевой болезни: *костно-мозговую* (поглощенная доза — от 0,5 до 10 Гр), *кишечную* (от 10 до 50 Гр) и *мозговую* (от 50 до 200 Гр).

В клинике костно-мозговой формы различают 4 периода: 1) период первичных реакций (продолжительность — 1–2 сут); 2) период мнимого благополучия (несколько суток); 3) период выраженных клинических признаков; 4) исход.

5.17. Какие синдромы наиболее характерны для периода выраженных клинических признаков острой лучевой болезни? Каков их патогенез?

1. Гематологический синдром. Проявляется панцитопенией, т.е. уменьшением содержания в крови всех форменных элементов. Раньше всего исчезают из крови лимфоциты. Лимфопению можно обнаружить уже в период мнимого благополучия. Затем уменьшается содержание гранулоцитов (нейтропения), затем — тромбоцитов (тромбоцитопения) и, наконец, эритроцитов (анемия).

Развитие панцитопении обусловлено поражением красного костного мозга и естественной гибелью зрелых форменных элементов, содержащихся в крови. Поскольку продолжительность жизни разных клеток крови неодинакова, то сначала уменьшается содержание короткоживущих форменных элементов — лимфоцитов, нейтрофилов, и значительно позже — эритроцитов.

2. Геморрагический синдром. Повышенная кровоточивость при острой лучевой болезни обусловлена следующими факторами: а) тромбоцитопенией; б) лучевым повреждением эндотелия сосудов; в) повышением проницаемости сосудистой стенки под действием биогенных аминов (гистамина, серотонина), высвобождаемых тканевыми базофилами в условиях облучения; г) нарушением свертываемости крови в результате выделения тканевыми базофилами больших количеств гепарина.

3. Инфекционные осложнения. Их развитие связано с нарушением внешних барьеров организма (повреждение покровного эпителия кожи, эпителия слизистой оболочки полости рта, глотки, кишок) и лейкопенией, результатом которой является нарушение иммунных реакций организма (иммунологическая недостаточность) и фагоцитоза.

4. Аутоиммунные реакции. Причиной их возникновения является появление аутоантигенов в облученных тканях. Радиационные аутоантигены представляют собой собственные тканевые белки, измененные под действием ионизирующего излучения.

5. Астенический синдром. Включает в себя сложный комплекс клинических признаков, возникающих в результате функциональных нарушений центральной нервной системы (общая слабость, головокружения, обмороки, сонливость днем, бессонница ночью и др.).

6. Кишечный синдром. Проявляется нарушениями функции кишок (поносы, спастические боли). Развивается вследствие повреждения эпителия слизистой оболочки.

5.18. Назовите наиболее важные отдаленные последствия действия на организм ионизирующей радиации.

К таким последствиям относятся мутации в половых и соматических клетках.

Первые могут проявляться в следующих поколениях развитием наследственных болезней, вторые — возникновением злокачественных опухолей (лейкозы, рак) через много лет после облучения.

5.19. Когда человек испытывает действие пониженного атмосферного давления? Какие патогенные факторы действуют на организм в этих условиях?

Влияние пониженного атмосферного давления человек испытывает по мере подъема на высоту: в самолете, в горах. На организм человека в этих условиях действуют следующие патогенные факторы.

1. Собственно уменьшение атмосферного давления. Этот фактор вызывает развитие синдрома декомпрессии, который проявляется болью в ушах и лобных пазухах в результате расширения воздуха, заполняющего их полости; метеоризмом; кровотечениями из носа вследствие разрыва мелких сосудов.

2. Уменьшение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе является причиной развития кислородного голодания (гипоксии) (см. разд. 19).

5.20. Когда человек испытывает действие повышенного атмосферного давления? Какие патогенные факторы действуют на организм в этих условиях?

Влияние повышенного атмосферного давления человек испытывает при погружении под воду во время водолазных и кессонных работ. При этом на организм человека действуют следующие патогенные факторы.

1. *Собственно повышение атмосферного давления* (компрессия). Этот фактор вызывает вдавление барабанных перепонки, в результате чего может появляться боль в ушах. При резком и очень быстром повышении атмосферного давления возможен разрыв легочных альвеол. В условиях компрессии в крови и тканях организма растворяется дополнительное количество газов (сатурация).

2. *Азот* оказывает патогенное действие при дыхании сжатым воздухом. Это проявляется в нарушении деятельности ЦНС: сначала легкое возбуждение, напоминающее эйфорию (“глубинный восторг”), в дальнейшем — явления наркоза и интоксикации.

Указанные нарушения объясняются тем, что в результате сатурации количество азота в организме возрастает в несколько раз, причем больше всего он накапливается в органах, богатых жировой тканью, в частности, в тканях головного мозга, содержащих большое количество липидов. Азот в высоких концентрациях оказывает наркотическое действие, напоминающее действие оксида азота (I) (“веселящего газа”).

Во избежание неблагоприятного действия азота этот газ в дыхательной смеси заменяют гелием. Получают смесь гелиокс.

3. *Кислород* при повышении атмосферного давления обладает токсическим действием. Это связано в первую очередь с тем, что в условиях гипероксии активируются процессы свободнорадикального окисления, вызывающие повреждение клеток (подробно см. разд.11).

Кроме того, как считают, при гипероксии нарушается выведение из тканей углекислого газа, что вызывает своеобразное их “удушение”.

5.21. Что такое болезнь декомпрессии и взрывная декомпрессия?

Болезнь декомпрессии возникает при быстром возвращении человека в условия нормального атмосферного давления после водолазных работ, работ в кессонах (*кессонная болезнь*). При этом растворенные в крови и тканях газы (азот, кислород) в большом количестве переходят в газообразное состояние, образуя множество пузырьков, — происходит десатурация. Пузырьки газов, задерживаясь в крови и тканях, могут закупоривать кровеносные сосуды, оказывая давление на клетки, раздражая рецепторы (газовая эмболия).

Клиническая картина такой болезни определяется локализацией газовых пузырьков. Наиболее часто отмечается боль в суставах, зуд кожи; в тяжелых случаях — нарушения зрения, паралич, потеря сознания.

Во избежание подобных нарушений декомпрессию следует проводить медленно, чтобы скорость образования газов не превышала возможности легких по их выведению.

Взрывная декомпрессия возникает в случае быстрого перепада атмосферного давления от нормального к пониженному, что бывает при разгерметизации высотных летательных аппаратов (самолетов, космических кораблей). В развитии этого синдрома имеет значение баротравма легких, сердца и крупных сосудов вследствие резкого повышения внутрилегочного давления. Разрыв альвеол и сосудов способствует проникновению газовых пузырьков в кровеносную систему (газовая эмболия). В самых крайних случаях происходит мгновенная смерть вследствие закипания крови и других жидкостей организма, а также в результате молниеносной формы гипоксии.

5.22. Какие патогенные факторы действуют на организм во время космического полета?

1. На динамическом участке полета, т.е. при старте и приземлении космического корабля, человек подвергается действию перегрузок, вибрации, шума.

Перегрузка — это сила, действующая на организм во время движения с ускорением.

В зависимости от характера движения различают прямолинейное и радиальное ускорения, от отношения к продольной оси тела — поперечные и продольные перегрузки.

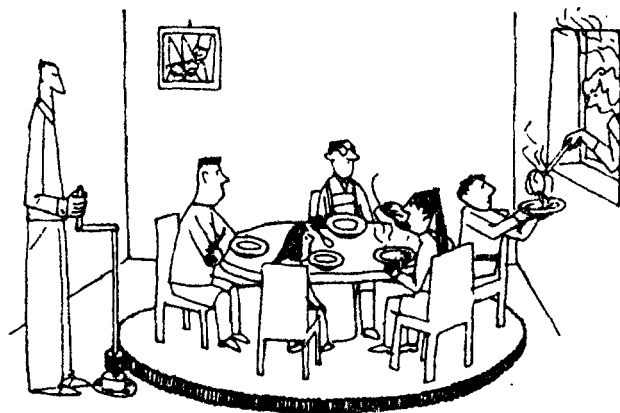


Рис.20. При вращении с радиальным ускорением может возникать перегрузка

Ведущим в механизме действия перегрузок является смещение органов и жидких сред в направлении, обратном движению. Если дей-

ствие перегрузок совпадает с продольной осью тела, то резкое и опасное перераспределение крови происходит в системе мозгового кровообращения. В одних случаях это переполнение кровью сосудов головного мозга и кровоизлияния, в других — ишемия мозга.

В космических полетах тело космонавта ориентировано по отношению к движению таким образом, чтобы действие перегрузок не совпало с продольной осью тела, а было направлено поперечно.

2. В орбитальном полете человек подвергается действию *невесомости и гипокинезии*.

Периоду адаптации к невесомости предшествует период острой реакции: нарушается чувствительность (dezориентация, иллюзорные ощущения, головокружения), точность, сила и координация движений; появляются вегетативные нарушения (тошнота, рвота, слюнотечение, неустойчивость пульса и артериального давления). Причина этих расстройств — в нарушении функции анализаторов вследствие извращенной афферентации с рецепторных зон вестибулярного аппарата, кожи, органа зрения, проприорецепторов.

Наиболее выраженные адаптивные изменения происходят в системе кровообращения и опорно-двигательном аппарате.

В результате выпадения гидростатической составной кровяного давления происходит перераспределение крови с увеличением кровенаполнения сосудов верхней половины туловища. Усиленное выведение натрия и воды через почки ведет к уменьшению объема циркулирующей крови, уменьшается нагрузка на сердце.

Невесомость и гипокинезия являются причиной выведения из организма кальция и фосфора, вследствие чего изменяется структура костей, развивается остеопороз. Отмечается уменьшение массы скелетных мышц, снижается сила их сокращений, появляются признаки атрофии.

5.23. От каких факторов зависит повреждающее действие электрического тока?

Повреждающее действие электрического тока определяют следующие факторы.

1. *Физические параметры электрического тока*: переменный или постоянный (при напряжении свыше 500 В более опасен постоянный ток), частота переменного тока (наиболее опасен ток городской сети — 50 Гц), напряжение и сила электрического тока. Существует прямая зависимость между напряжением и силой тока, с одной стороны, и повреждающим его действием, с другой.

2. *Путь прохождения тока в организме*. Самым опасным является прохождение электрического тока через сердце и головной мозг. В

этих случаях может наступить смерть в результате фибрилляции сердца или центральной остановки дыхания.

3. *Физиологическое состояние организма.* Имеют значение: а) состояние кожных покровов (при увлажнении или повреждении кожи степень поражений электрическим током увеличивается); б) общее состояние (повреждающее действие тока возрастает при перегревании, охлаждении, кровопотере и др.); в) адаптация к электрическому току (люди, работающие с током, менее чувствительны к его действию).

5.24. Каким местным действием на ткани обладает электрический ток?

Электрический ток оказывает на ткани электротермическое (ожоги), электрохимическое (электролиз), электромеханическое (разрыв тканей) действие.

5.25. Что может быть непосредственной причиной смерти при действии электрического тока на организм?

1. **Фибрилляция сердца.** При прохождении тока через сердце возникают частые асинхронные сокращения отдельных мышечных волокон миокарда желудочков, что приводит к асистолии и остановке сердца.

2. **Центральная остановка дыхания.** Возникает при прохождении тока через структуры головного мозга, регулирующие внешнее дыхание. Смерть наступает в результате паралича дыхательного центра.

3. **Периферическая остановка дыхания.** Возникает в результате судорог дыхательной мускулатуры, спазма голосовых связок.

5.26. Чем проявляется патогенное действие на организм инфракрасного и ультрафиолетового излучения?

Инфракрасное излучение обладает тепловым эффектом, поэтому при интенсивном воздействии на ткани может вызывать термические ожоги.

Ультрафиолетовое излучение обладает тепловым, фотохимическим и слабым ионизирующим действием.

При местном его влиянии может развиваться эритема (покраснение). Вначале она кратковременна, появляется через несколько минут и быстро проходит. Возникает рефлекторно и связана с тепловым действием ультрафиолетового излучения (первичная эритема). Через несколько часов появляется стойкое покраснение с явлениями отека, болью, общими изменениями (слабость, головная боль, интоксикация). Это вторичная эритема. Она обусловлена образованием и высвобождением в ткань биологически активных веществ (гистамина, серотонина, кининов, простагландинов), а также образованием токсических

продуктов при распаде тканевых белков, вызванном ультрафиолетовым излучением.

Кроме того, длительное воздействие ультрафиолетового излучения может иметь генетические последствия: мутации, развитие злокачественных опухолей кожи и поверхностных тканей.

5.27. Что такое фотосенсибилизация?

Фотосенсибилизация — это повышение чувствительности организма к повреждающему действию ультрафиолетового излучения. Вещества, вызывающие эффект фотосенсибилизации, получили название *фотосенсибилизаторов*.

Различают экзогенные (эозин, риванол, акридин, хинин, сульфаниламиды) и эндогенные (желчные кислоты, гематопорфирины, холестерин, билирубин) фотосенсибилизаторы.

Полагают, что под влиянием фотосенсибилизаторов ультрафиолетовые лучи начинают взаимодействовать с теми молекулами тканей, с которыми в отсутствие фотосенсибилизаторов не взаимодействуют. Кроме того, есть основания полагать, что в этих условиях ускоряется прохождение энергии ультрафиолетовых лучей по углеродным скелетам биологических молекул.

6. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И КОНСТИТУЦИИ В ПАТОЛОГИИ

6.1. Что такое наследственные и врожденные болезни? В чем различие этих понятий?

Наследственные болезни — это болезни, обусловленные нарушениями наследственной информации (мутациями), полученными организмом с половыми клетками своих родителей.

Врожденными называют болезни, которые проявляются при рождении ребенка. Они могут быть обусловлены как наследственными, так и экзогенными (тератогенными) факторами (например, пороки развития, связанные с действием патогенных агентов на организм эмбриона, плода).

В то же время наследственные болезни могут быть врожденными, т.е. проявляться с момента рождения, а могут быть и не врожденными. В последнем случае признаки болезни появляются значительно позже.

6.2. Как классифицируют наследственные болезни?

В зависимости от объема нарушенной генетической информации наследственные болезни делят на три типа: 1) моногенные; 2) полигенные (мультифакториальные); 3) хромосомные.

6.3. Что такое мутации? Как они классифицируются?

Мутация — это внезапное изменение генетической информации. Это стойкое скачкообразное изменение в наследственном аппарате клетки, не связанное с обычной рекомбинацией генетического материала.

Классификация мутаций.

I. По причинам возникновения мутации бывают *спонтанными* и *индуцированными*. Спонтанные возникают при действии обычных факторов внешней среды, а индуцированные вызывают искусственно, действуя факторами, получившими название *мутагенов*.

II. По локализации мутации могут быть *соматическими* (возникают в соматических клетках) и *половыми* (возникают в половых клетках). Соматические мутации проявляются только в организме, который является хозяином клеток, получивших мутацию. Половые мутации могут проявляться только в последующих поколениях. Именно они являются причиной наследственных болезней.

III. По значению для организма мутации бывают *полезными* и *вредными*. Последние подразделяют на летальные (несовместимые с жизнью) и нелетальные.

IV. В зависимости от объема генетического материала, претер-

певшего мутацию, выделяют: а) *геномные* (изменение количества хромосом); б) *хромосомные* (изменение структуры хромосом); в) *генные* (изменение структуры гена) мутации.

6.4. Что может быть причиной мутации?

Факторы, являющиеся причиной мутаций, называют мутагенами. В зависимости от происхождения мутагены подразделяют на три группы.

1. *Физические*. К ним относятся все виды ионизирующего излучения, ультрафиолетовое излучение, повышенные температуры.

2. *Химические*. Основными их представителями являются: а) дезаминирующие агенты (азотистая кислота и другие нитросоединения); б) алкилирующие вещества — агенты, способные переносить на молекулу ДНК алкильные группы (метилую, этиловую и др.); в) соединения — аналоги азотистых оснований (5-бромурацил, 2-аминопурин и др.); г) соединения, встраивающиеся в молекулу ДНК и вызывающие ее деформацию (акридин и его производные).

3. *Биологические мутагены* — вирусы.

6.5. Какие нарушения в геноме клеток могут возникать при действии мутагенов?

Действие мутагенов может вызывать следующие нарушения.

1. *Инактивирующие повреждения*. Это повреждения ДНК, при которых невозможна ее репликация. Если такие повреждения не ликвидируются соответствующими системами репарации, то клетка погибает.

2. *Собственно мутагенные повреждения*. Это повреждения, которые не нарушают репликацию ДНК, но изменяют последовательность азотистых оснований в ее цепях.

Большинство мутагенов вызывает как инактивирующие, так и собственно мутагенные повреждения ДНК.

6.6. Какими механизмами противомутационной защиты располагают клетки?

Системы противомутационной защиты, обеспечивающие репарацию ДНК, представлены следующими основными группами ферментов: 1) *нуклеозидазы* — катализируют отщепление отдельных азотистых оснований; 2) *инсертазы* — вставляют азотистые основания в нить ДНК; 3) *лиазы* — расщепляют пиримидиновые димеры; 4) *эндонуклеазы* — надрезают нить ДНК возле поврежденного участка; 5) *экзонуклеазы* — удаляют поврежденный участок; 6) *ДНК-полимеразы* — осуществляют синтез недостающего участка ДНК; 7) *лигазы* — “сшивают” концы новообразовавшегося участка с концами нитей ДНК.

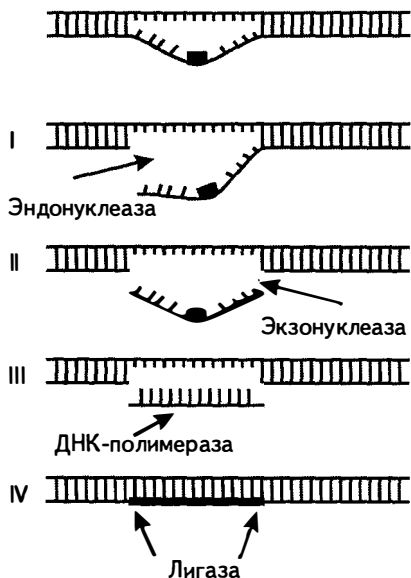


Рис.21. Экцизионная репарация ДНК

Примером механизмов репарации ДНК может быть эксцизионная репарация. Она состоит из четырех этапов (рис. 21):

I этап — разрезание цепи ДНК. Осуществляется эндонуклеазами.

II этап — удаление поврежденного участка (эксцизия). Происходит под действием экзонуклеаз.

III этап — синтез ДНК на intactной матрице. Осуществляется ДНК-полимеразой.

IV этап — «сшивание». Происходит под действием лигазы.

6.7. Что такое моногенные наследственные болезни?

Моногенные наследственные болезни — это болезни человека, наследование которых происходит по законам Менделя.

Их причиной являются генные мутации, т.е. мутации, ограниченные одним геном.

6.8. Назовите типы наследования моногенных болезней.

1. **Аутосомно-доминантный тип.** При этом типе наследования патологический ген проявляет себя всегда, независимо от состояния, в котором он пребывает — гомо- или гетерозиготном.

Выделяют также неполное доминирование, когда степень проявления доминантного гена в гомозиготном состоянии — максимальна, а в гетерозиготном — минимальна.

2. **Аутосомно-рецессивный тип.** В этом случае мутантный патологический ген проявляет себя только в гомозиготном состоянии.

3. **Наследование, сцепленное с полом.** Чаще всего имеет место сцепление с X-хромосомой. Патологический ген находится в X-хромосоме и проявляется всегда у мужчин (у них только одна X-хромосома), а у женщин, если мутантный ген рецессивный, может проявляться только в гомозиготе (такая ситуация бывает очень редко).

6.9. Приведите примеры наследственных болезней, которые передаются по аутосомно-доминантному типу.

По аутосомно-доминантному типу наследуются различные ске-

летные и другие аномалии, не препятствующие размножению, не сокращающие продолжительность жизни, и поэтому мало подверженные отбору. Такими аномалиями могут быть короткопалость, многопалость, сросшиеся и искривленные пальцы, искривление ногтей, отсутствие боковых резцов, близорукость, дальновзоркость, астигматизм. Из тяжелых болезней по доминантному типу передаются врожденная катаракта, отосклероз, некоторые формы мышечной атрофии, прогрессирующая хорея Геттингтона, ахондроплазия, множественный полипоз толстой кишки, нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена).

6.10. Приведите примеры наследственных болезней, которые передаются по аутосомно-рецессивному типу.

К этой группе болезней относятся дефекты аминокислотного обмена (фенилкетонурия, альбинизм, алкаптонурия), врожденная глухонмота, микроцефалия, пигментный ретинит. По такому же типу наследуются ферментопатии (дефицит фермента и блок на определенном этапе метаболизма). Ряд наследственных заболеваний связан с нарушением синтеза неферментных белков, например факторов свертывания крови (коагулопатии), транспортных белков, белково-пептидных гормонов.

6.11. Приведите примеры наследственных болезней, которые передаются по типу, сцепленному с полом.

Большинство патологических генов, связанных с X-хромосомой, рецессивны. Это значит, что в более выгодном положении находятся женщины, у которых наличие X-хромосомы с патологическим геном компенсируется второй нормальной X-хромосомой. Следовательно, болезнь проявляется только у мужчин, в то время как женщины остаются здоровыми, являясь, однако, носителями патологического признака.

По такому типу наследуются гемофилия, дальтонизм, атрофия зрительных нервов, юношеская глаукома, отсутствие сумеречного зрения. В отличие от перечисленных болезней ген витамин D-резистентного гипофосфатемического рахита сцеплен с X-хромосомой, но является доминантным, т.е. проявляется как у мужчин, так и у женщин даже в гетерозиготном состоянии.

6.12. Что такое полигенные болезни? Приведите примеры.

Полигенными (мультифакториальными) называют болезни с наследственной предрасположенностью. Они обусловлены взаимодействием нескольких или многих генов с факторами окружающей среды.

В отличие от наследования, определяемого одним геном, в данном случае наличие признака зависит от взаимодействия многих генов.

Поэтому выраженность его может варьировать в очень широком диапазоне.

Примерами полигенных болезней являются подагра, некоторые формы сахарного диабета, гиперлиппротеинемии, атопическая аллергия.

6.13. Что такое хромосомные болезни? Почему они возникают?

Хромосомными называют болезни, которые возникают вследствие нарушения количества хромосом или их структуры. Они возникают в результате геномных и хромосомных мутаций.

Геномные — это мутации, при которых изменяется количество хромосом. При хромосомных мутациях имеют место дефекты структуры хромосом.

6.14. Какие механизмы лежат в основе геномных мутаций?

В основе геномных мутаций могут лежать следующие механизмы

1. *Нерасхождение хромосом* во время мейоза или во время митотического деления соматических клеток на этапах дробления зиготы. В последнем случае наблюдается явление под названием *мозаицизм*: в организме развиваются клетки трех популяций — нормальные клетки, клетки-трисомики и клетки-моносомики.

2. *Потеря отдельной хромосомы* вследствие так называемого “хромосомного отставания” во время митотического деления клеток зародыша. При этом в организме появляется две популяции клеток: нормальные и клетки-моносомики.

3. *Полиплоидизация* — увеличение количества наборов хромосом (более двух).

4. *Изменение количества хромосом без изменения количества наследственного материала — робертсоновские перестройки*: а) центрическое слияние, б) центрическое деление хромосом.

6.15. Какие синдромы связаны с изменением количества соматических хромосом? Дайте их краткую характеристику.

С изменением количества соматических хромосом связаны следующие синдромы.

Синдром Дауна — трисомия по 21-й хромосоме. Характеризуется умственной отсталостью, характерной внешностью (низкий рост, короткопалые ноги и руки, монголоидный разрез глаз, задержка физического развития), аномалиями внутренних органов, особенно сердца. Частота возникновения этого синдрома — 1 случай на 500–600 родов.

Синдром Патау — трисомия по 13-й хромосоме. Основными признаками являются расщепление губ и неба (“заячья губа”, “волчья

пасть”), серьезные нарушения зрения, нервной и сердечно-сосудистой систем. Частота возникновения — 1 случай на 5000 родов.

6.16. Какие синдромы связаны с изменением количества половых хромосом? Дайте их краткую характеристику.

Трисомия по X-хромосоме (кариотип XXX). Общее количество хромосом — 47, половых — 3, телец Барра — 2, пол женский, отмечается незначительное слабоумие и недоразвитие яичников.

Синдром Шерешевского-Тернера (кариотип X0). Общее количество хромосом — 45, половых — 1, тельца Барра отсутствуют, пол женский. Характерны недоразвитие гонад и других половых органов (бесплодие), нарушения скелета (низкий рост, деформация грудной клетки и др.); умственной отсталости, как правило, нет.

Синдром Клайнфельтера (кариотип XXY). Общее количество хромосом — 47, половых — 3, телец Барра — 1, пол мужской. Проявляется недоразвитием мужских гонад и половых органов (стерильность), появлением вторичных женских половых признаков (феминизация), отсталостью умственного развития.

Иногда встречаются варианты этого синдрома с кариотипами XXXY и XXXXY.

6.17. Назовите виды хромосомных мутаций. В чем их сущность?

Существуют следующие виды хромосомных мутаций.

1. **Делеция** — потеря участка хромосомы.

2. **Дупликация** — удвоение фрагмента хромосомы, когда один из участков представлен в хромосоме более одного раза.

3. **Инверсия** — поворот на 180° отдельных участков хромосом, вследствие чего в инвертированном участке меняется последовательность генов на обратную.

4. **Транслокация** — изменение положения какого-либо участка хромосомы в хромосомном наборе. Ее основу могут составлять взаимный обмен участками между двумя негомологичными хромосомами (реципрокная транслокация), перемещение участка в пределах той же хромосомы (внутрихромосомная транспозиция) или в другую хромосому (межхромосомная транспозиция).

6.18. Какими клиническими признаками проявляются хромосомные мутации?

Хромосомные мутации могут проявляться следующими клиническими признаками.

1. Общие признаки: резкая задержка развития, умственная отсталость, низкий рост.

2. Аномалии головы, лица, верхних и нижних конечностей: микроцефалия, неправильное размещение глазниц, ушных раковин, неполное окостенение.

3. Поражения внутренних органов: врожденные пороки сердца и крупных сосудов, пороки развития мочеполовой системы.

6.19. Назовите основные методы изучения наследственных болезней.

1. *Демографо-статистический метод*. Предполагает сравнение частоты возникновения наследственного заболевания в семье больного с частотой возникновения его в популяции. Статистически достоверное различие доказывает наследственную природу заболевания.

2. *Генеалогический метод* — метод составления родословной. Помогает установить тип наследования наследственной болезни, чтобы определить вероятность повторения ее в потомстве.

3. *Близнецовый метод*. Дает возможность разграничить роль наследственных факторов и факторов внешней среды в возникновении болезни.

4. *Цитологические методы*: исследование кариотипа в ядрах делящихся клеток, изучение полового хроматина в клетках слизистой оболочки рта, исследование “барабанных палочек” в ядрах сегментоядерных нейтрофилов.

5. *Биохимические методы*. Часто используют как экспресс-методы диагностики наследственных аномалий обмена веществ.

6. *Экспериментальное моделирование наследственных болезней у животных*. С этой целью выводят мутантные линии животных, имеющих наследственные дефекты, аналогичные таковым у человека (гемофилия у собак, атеросклероз у голубей, мышечная дистрофия у хомяков).

6.20. Что такое конституция? Каково ее значение?

Конституция — это комплекс морфологических, функциональных и психических особенностей организма, достаточно устойчивых, определяющих его реактивность и сложившихся на наследственной основе под влиянием факторов внешней среды.

Конституция определяет индивидуальную реактивность организма, его адаптационные особенности, своеобразие течения физиологических и патологических процессов, патологическое предрасположение.

6.21. Какие существуют классификации конституциональных типов человека? На чем они основаны?

Классификация Гиппократ. В зависимости от особенностей темперамента человека и его поведения в обществе выделяют сангвиников, холериков, флегматиков и меланхоликов.

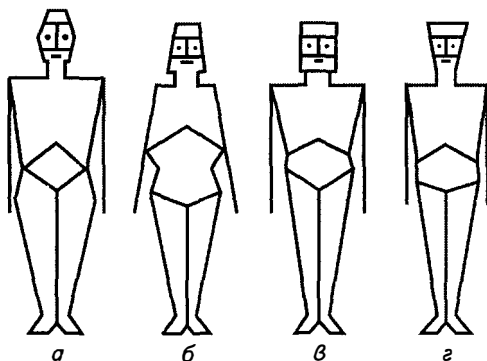


Рис.22. Классификация конституциональных типов по Сиге:

а — дыхательный; б — пищеварительный;
в — мышечный; г — мозговой

Классификация Сиге. В ее основе лежит принцип преимущественного развития той или иной физиологической системы. Различают следующие типы: дыхательный (респираторный), пищеварительный (дигестивный), мышечный и мозговой (церебральный) (рис. 22).

Классификация Кречмера. Связывает морфологические особенности человека с особенностями его психики и с частотой определенных психических заболеваний. Выделяют атлетический, пикнический и астенический типы конституции.

Классификация М.В.Черноруцкого. С точки зрения основных функций и обмена веществ людей разделяют на нормостеников, гипостеников и гиперстеников.

Классификация А.А.Богомольца. Основана на особенностях строения и функции соединительной ткани в организме. Различают фиброзный, липоматозный, пастозный и астенический типы конституции. Для фиброзного типа характерна плотная волокнистая соединительная ткань. Для липоматозного — обильное развитие жировой ткани, для пастозного — преобладание отеочной, рыхлой соединительной ткани, а для астенического — нежной, тонкой мезенхимы.

Классификация И.П.Павлова. В зависимости от соотношения первой и второй сигнальных систем высшей нервной деятельности человека выделяют два типа: художественный (преобладает первая система) и мыслительный (преобладает вторая).

6.22. Что такое диатез?

Диатез — это своеобразная аномалия конституции, характеризующаяся ненормальной реакцией организма на физиологические и

патологические раздражители. Диатез наиболее часто проявляется в детском возрасте, когда еще недостаточно созрели механизмы гомеостаза.

6.23. Какие существуют виды диатеза?

Экссудативно-катаральный диатез. Внешний вид ребенка нормальный или пастозный. Легко возникают воспалительные процессы с образованием экссудата и аллергические реакции. Клинически наблюдаются экзема кожи, бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке.

Лимфатико-гипопластический диатез. Внешний вид характеризуется пастозностью и бледностью, мышечная ткань развита слабо, увеличены лимфатические узлы. Часты ангина и фарингит, в крови увеличено содержание лимфоцитов. Характерна предрасположенность к аутоаллергическим заболеваниям.

Нервно-артритический диатез. Внешний вид нормальный или пастозный, возможно ожирение. Возбудимость нервной системы повышена. Характерна склонность к деформирующим заболеваниям суставов неинфекционного происхождения, кожным заболеваниям типа экземы, нарушениям психики, подагре, ожирению, ревматизму.

Астенический диатез. Характеризуется общей адинамией, лабильностью сосудистых реакций. Часто отмечается опущение внутренних органов.

7. ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОЛОГИИ. СТАРЕНИЕ

7.1. Назовите виды нарушений внутриутробного развития в зависимости от времени их возникновения.

I. Гаметопатии. Возникают до оплодотворения, во время гаметогенеза.

II. Бластопатии. Формируются в первые 15 суток развития зародыша (бластоцисты).

III. Эмбриопатии. Охватывают нарушения, возникающие после дифференцировки эмбриобласта до окончания закладки органов (от 16-х суток до 12-й недели).

IV. Фетопатии — нарушения развития плода (фетогенеза).

Различают патологию раннего фетогенеза, когда происходит образование тонких структур и достигается жизнеспособность плода (от 12-й недели до 7-го месяца), и нарушения позднего фетогенеза, когда происходит становление функций плода и одновременно — старение плаценты (от 7-го месяца до родов).

7.2. Назовите основные причины нарушений внутриутробного развития.

1. *Неполноценность половых клеток (гаметопатии).*

2. *Патогенные факторы внешней среды:* а) физические (ионизирующая радиация, термические факторы); б) химические (никотин, алкоголь, пестициды, некоторые лекарственные препараты); в) биологические (вирусы краснухи, кори, гриппа, возбудитель токсоплазмоза); г) кислородное голодание; д) нерациональное питание матери.

3. *Болезни матери.*

7.3. Что такое тератогенные факторы?

Тератогенные факторы — это факторы внешней среды, которые, воздействуя в течение беременности, вызывают развитие врожденных пороков (см. вопр. 7.2).

7.4. Что такое критические периоды внутриутробного развития? Какое они имеют значение в патологии?

Критический период — это такой промежуток времени в развитии организма, когда после очередной стадии определяются дальнейшие пути становления всего зародыша или отдельных его зачатков, их вступление в новый этап морфогенеза.

Различают два основных критических периода: 1) период перехода зародыша от стадии дробления до дифференцировки на три зародыша

дыхательных листков, который заканчивается имплантацией (1-я неделя); 2) период закладки органов, в том числе и плаценты, — период плацентации и большого органогенеза (3–8-я недели).

Критические периоды характеризуются высокой метаболической активностью и повышенной чувствительностью к действию повреждающих факторов. Высокая уязвимость организма в эти периоды объясняет частое развитие врожденных пороков при воздействии тератогенных факторов.

7.5. Что такое старение?

Старение — это биологический разрушительный процесс, который неминуемо развивается с возрастом и ведет к ограничению адаптационных возможностей организма, развитию возрастной патологии и увеличению вероятности смерти.

7.6. Как классифицируют старение?

I. По темпам развития выделяют преждевременное (ускоренное) и ретардированное (замедленное) старение.

II. По причинам развития старение может быть *физиологическим* и *патологическим*. Физиологическое развивается как неминуемый биологический процесс, патологическое — под влиянием патогенных факторов.

III. В зависимости от уровня биологической организации выделяют старение молекул, клеток, органов и систем, организма в целом.

7.7. Какие факторы влияют на видовую продолжительность жизни?

Видовой называют продолжительность жизни представителей определенного вида.

Считают, что максимальная видовая продолжительность жизни генетически запрограммирована и составляет для некоторых видов черепах 150 лет, человека — 115 лет, индийского слона — 70 лет, лошади — 62 года, шимпанзе — 44 года, собаки — 34 года, домашнего крупного рогатого скота — 30 лет, кошки — 28 лет, овцы — 20 лет, козы — 18 лет, морской свинки — 7,5 лет, домашнего кролика — 4,5 года, мыши — 3,5 года.

Выявлена корреляция между максимальной видовой продолжительностью жизни и следующими факторами: 1) продолжительностью периода роста; 2) уровнем развития мозга; 3) массой тела; 4) продолжительностью беременности; 5) длиной кишок; 6) двигательной активностью; 7) энергетическими затратами; 8) способностью к репарации ДНК; 9) активностью митохондриального аппарата печени; 10) мощностью антиоксидантных систем организма.

7.8. Какие факторы влияют на индивидуальную продолжительность жизни человека?

Показано, что на продолжительность жизни отдельного индивидуума оказывают влияние следующие факторы.

1. *Пол.* Женщины в среднем живут на 5–10 лет дольше мужчин.
2. *Географические факторы.* Наибольшее количество долгожителей обнаружено в горах Кавказа, в южной части Эквадора и в северо-восточном Пакистане.
3. *Социально-экономические факторы* (условия жизни, работы, отдыха).
4. *Экологические факторы.*
5. *Заболеваемость.*
6. *Семейное положение.* Как правило, холостяки, вдовы, разведенные живут меньше, чем состоящие в браке.

7.9. Назовите основные закономерности процесса старения.

1. Гетерохронность — разное время появления возрастных изменений в разных тканях, органах и системах.

Так, инволюция вилочковой железы начинается в возрасте 13–15 лет, а инволюция половых желез — в возрасте 48–52 года.

2. Гетеротопность — неодинаковая выраженность процесса старения в разных органах и структурах одного и того же органа.

Например, старение пучковой зоны коры надпочечников выражено в меньшей степени, чем клубочковой и сетчатой.

3. Гетерокинетичность — развитие возрастных изменений с различной скоростью.

В одних органах возрастные изменения развиваются рано, медленно и плавно, в других — позже, но стремительно.

4. Гетерокатефтенность — разнонаправленность возрастных изменений.

Это свойство связано с угнетением одних и активацией других жизненных процессов в стареющем организме.

7.10. Какими структурными изменениями проявляется старение?

В процессе старения *на клеточном уровне* обнаруживаются признаки повреждения. Уменьшаются размеры ядра, оно сморщивается, появляются ядерные включения неизвестного происхождения. Увеличивается объем цитоплазмы, происходит ее вакуолизация, появляется много включений, состоящих из липофусцина и гемосидерина. Уменьшается количество митохондрий, рибосом, общая площадь цистерн эндоплазматического ретикулума. В то же время возрастает

количество лизосом, уменьшается устойчивость лизосомных мембран.

На тканевом и органном уровнях отмечаются явления атрофии — уменьшается количество функционально активных клеточных элементов паренхимы. Если общая клеточная масса организма человека в возрасте 25 лет составляет 47% массы тела, то в возрасте 70 лет — только 36%.

Одновременно увеличивается количество функционально неактивных компонентов органов и тканей — развивается их физиологический склероз.

На уровне организма в целом старение проявляется характерным видом старого человека: изменяется кожа, она становится тонкой с морщинами и пигментными пятнами; меняется осанка; происходит атрофия скелетных мышц и жировой ткани; появляется седина.

7.11. Какими функциональными изменениями проявляется старение?

В процессе старения уменьшается функциональная активность клеток, тканей, органов и систем; уменьшаются их функциональный резерв и надежность.

На уровне клеток отмечаются нарушения электрофизиологических процессов (изменения потенциалов действия и покоя, уменьшение скорости распространения возбуждения и др.); уменьшение миграционной способности клеток; нарушения эндо- и экзоцитоза, сократимости, процессов клеточного деления, межклеточных взаимодействий и рецепции.

Отмечаются нарушения сенсорной, интегративной, двигательной и вегетативной функций нервной системы. Функция одних эндокринных желез (половых, щитовидной) угнетается, деятельность других (аденогипофиз) — наоборот, увеличивается. Существенные изменения претерпевает функция системы кровообращения: уменьшаются минутный и ударный объемы сердца, увеличивается общее периферическое сопротивление и артериальное давление, развивается возрастной атеросклероз.

Уменьшаются статические и динамические показатели легочной вентиляции, секреторная и двигательная активность органов пищеварения. Нарушаются антитоксическая функция печени, выделительные функции почек.

На уровне организма в целом увеличивается утомляемость, уменьшается трудоспособность и адаптационные возможности организма.

7.12. Какие биохимические признаки характерны для старения?

При старении в клетках появляются и накапливаются несвойственные норме вещества — липофусцин, амилоид. Образуются аномальные белки, имеющие внутримолекулярные “сшивки”; изменяется активность многих ферментов. В соединительной ткани появляется “старый” коллаген, плохо растворимый, с многочисленными внутри- и межмолекулярными “сшивками”.

Нарушается функционирование генома клеток: расстраивается регуляция работы генов, возникают мутации, страдают процессы транскрипции.

Существенные изменения претерпевает энергетический обмен: уменьшается интенсивность тканевого дыхания и увеличивается активность гликолиза, уменьшается содержание АТФ и креатинфосфата в клетках; угнетается активность АТФ-аз.

Во многих структурах увеличивается интенсивность пероксидного окисления липидов.

В крови возрастает содержание холестерина, липопротеинов очень низкой и низкой плотности.

7.13. В чем сущность теорий генетически запрограммированного старения?

В соответствии с этими теориями, старение, как и другие этапы индивидуального развития, является генетически запрограммированным процессом.

Существует генетическая программа старения, реализация которой начинает осуществляться с определенного возраста. Факторы внешней среды, если и влияют на темпы развития старения, то незначительно.

Механизмы старения сложились в эволюции как инструмент, который ограничивает продолжительность индивидуальной жизни. Вымирание отдельных особей, т.е. смена одних поколений другими, обеспечивает лучшее приспособление вида в целом к условиям существования.

В качестве доказательства основных положений этих теорий приводят факт существования больших различий в максимальной продолжительности жизни отдельных видов. Кроме того, известно, что продолжительность жизни однояйцевых близнецов почти одинакова.

Экспериментальной основой теорий генетически запрограммированного старения является открытие Хейфликом лимита клеточного деления (*лимита Хейфлика*). Было показано, что клетки могут делить

ся только определенное количество раз. Это количество заложено в генетической программе клетки.

Так, фибробласты новорожденного человека, перенесенные в культуральную среду, дают 50 делений и не больше. Если брать фибробласты у особей разного возраста, то чем старше особь, тем меньшее число делений дают клетки в культуре, и наоборот.

Количество делений клеток в культуре зависит от продолжительности жизни представителей данного вида. Так, лимит Хейфлика у мышей значительно меньше, чем у человека.

По расчетам Хейфлика, максимальная продолжительность жизни человека должна составлять 110–120 лет, что до определенной степени подтверждается.

7.14. В чем сущность теорий накопления повреждений, объясняющих причины старения?

В соответствии с теориями накопления повреждений, старение является вероятностным (стохастическим) процессом. Другими словами, старение не запрограммировано, оно развивается вследствие действия на организм разнообразных повреждающих факторов внешней и внутренней сред. Влияние этих факторов ведет к накоплению в организме невосстанавливаемых повреждений. Таким образом, с возрастом увеличивается вероятность старения.

К факторам, способствующим развитию старения, относятся ионизирующая радиация (даже фоновый уровень), химические факторы, предыдущие инфекции, случайные колебания температуры и pH в микрообъемах и др.

Сходясь в главном, разные теории этой группы отдают предпочтение какому-либо одному фактору повреждения как причине старения. Отсюда и названия теорий: теория соматических мутаций, теория “ошибок”, теория свободных радикалов, теория “сшивок” макромолекул, теория аутоиммунного старения и др.

7.15. Объясните сущность синтетических теорий старения.

Синтетические теории объединяют основные положения теорий генетически запрограммированного старения и теорий накопления повреждений.

Считают, что в организме генетически детерминированы не продолжительность жизни и активные механизмы старения, а свойства организма, от которых зависит темп развития старения. Старение по существу является побочным продуктом нарушения функционирования этих систем.

Факторы внешней и внутренней сред могут ускорять старение, внося в него стохастический элемент.

В соответствии с синтетическими теориями индивидуальная продолжительность жизни определяется главным образом стохастическими эффектами, в то время как видовая — генетически детерминированными факторами.

Наибольшее развитие эти взгляды получили в *адаптационно-регуляторной теории* (В.В.Фролькис) и *гипоталамической теории* (В.М.Дильман).



В.В.Фролькис

7.16. Какими механизмами, препятствующими старению, располагает организм?

Процессы, происходящие в организме во время старения, можно разделить на две группы: 1) разрушительные — собственно старение и 2) восстановительные, т.е. механизмы антистарения или механизмы продления жизни. Последние, по В.В.Фролькису, получили название *витаукта* (vita — жизнь, auctum — увеличивать).

Полагают, что каждому механизму старения соответствует определенный механизм витаукта:

Механизмы старения	Механизмы витаукта
Повреждение ДНК	Системы репарации ДНК
Свободные радикалы и пероксиды	Антиоксидантные системы
Токсические продукты	Механизмы детоксикации
Повреждение клеток	Репаративный синтез клеточных структур и др. (см. разд. 11)
Гибель клеток	Компенсаторная гиперфункция и гипертрофия оставшихся клеток
Гипоксия	Антигипоксические механизмы
Стресс	Механизмы ограничения стресса

7.17. Какая связь существует между старением и болезнью человека?

Существует единство, неразрывная связь старения и болезней, не означающая однако их тождества. До сих пор продолжается давний спор о соотношении старения и болезней. Две крайние точки зрения на этот счет могут быть сформулированы следующим образом: “старость — это болезнь” и “старение — это нормальный физиологический процесс”. Многие ученые помещают старость на полпути между здоровьем и болезнью.

К старости болезни накапливаются, вновь возникают, приобретают качественные и количественные особенности течения и, вследствие снижения приспособительных возможностей организма, становятся причиной его гибели. Старость подводит человека к краю пропасти, куда его сбрасывают болезни (В.В.Фролькис).

Старение способствует развитию многих болезней, которые в конечном итоге приводят к смерти. К таким болезням, в частности, относятся атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, злокачественные опухоли, паркинсонизм.

С другой стороны, старение, способствуя развитию одних болезней, затрудняет развитие других. Так, благодаря возрастным изменениям реактивности организма пожилые и старые люди реже болеют ревматизмом, язвенной болезнью, бронхиальной астмой, гипертиреозом. Некоторые ученые считают, что если до 70-летнего возраста нет бурного развития атеросклероза, то в дальнейшем этот процесс резко не прогрессирует.

7.18. Что такое прогерия?

Прогерия — это патологическое старение, возникающее в результате действия на организм патогенных факторов. Примером является синдром Гетчинсона–Гилфорда. Это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание. Его первые признаки появляются очень рано, уже на первом году жизни. Характерны задержка роста, поседение волос, облысение, кожа приобретает старческий вид, развивается катаракта, атеросклероз. Смерть, как правило, наступает на 1–2-ом десятилетии жизни.

7.19. Что такое геропротекция? Какие подходы она использует?

Геропротекция — это направление в медицине, изучающее пути увеличения продолжительности жизни, замедления темпов старения, отдаления сроков возникновения патологии, связанной с возрастом человека.

Считают, что факторами продления жизни являются диета, двигательная активность, антиоксиданты. Изучается геропротекторное действие физиологически активных веществ (поливитаминные комплексы, геровитал, аспирин, латирогены, микроэлементы) и энтеросорбентов.

8. РОЛЬ РЕАКТИВНОСТИ В ПАТОЛОГИИ

8.1. Что такое реактивность?

Реактивность — это свойство организма и его структур отвечать изменениями жизнедеятельности на действие факторов внешней среды.

Реактивность обеспечивает взаимодействие организма с окружающим миром. Она существенно влияет на развитие и течение болезней.

8.2. Приведите примеры проявлений реактивности на разных уровнях организации живых объектов.

На молекулярном уровне — сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо в условиях ацидоза, вызванного гипоксией (эффект Бора).

На клеточном уровне — осуществление фагоцитоза лейкоцитами в ответ на внедрение в ткани микроорганизмов.

На тканевом уровне — развитие сложного комплекса реакций под названием “воспаление” в ответ на действие повреждающих факторов (см. разд. 14).

На органном уровне — увеличение частоты сердечных сокращений при повышении температуры крови.

На системном уровне — реакции систем внешнего дыхания, кровообращения и крови при кислородном голодании (см. разд. 19).

На уровне организма в целом — сложные ориентировочные реакции в ответ на действие звуковых и световых сигналов.

8.3. Какие выделяют виды реактивности?

Реактивность бывает:

а) видовой, групповой и индивидуальной.

Видовая реактивность присуща всем особям данного вида, *групповая* — определенной группе особей, *индивидуальная* — конкретному индивидууму;

б) неспецифической и специфической.

Неспецифическая (первичная, простая) реактивность проявляется при действии разнообразных факторов на организм. В ее основе — генетически запрограммированные стандартные варианты ответа (например, защитно-компенсаторные реакции при действии высокой и низкой температур, при кислородном голодании; фагоцитоз и др.).

Специфической называется иммунологическая реактивность (см. разд. 9);

в) физиологической и патологической.



Н.Н.Сиротинин
(1896–1977)

Физиологическая реактивность охватывает реакции здорового организма. *Патологической* называют качественно измененную реактивность при действии патогенных факторов на организм. Ее примером является аллергия (см. разд. 10);

г) повышенной (*гиперергия*), пониженной (*гипоергия*) и извращенной (*дизергия*).

Большое значение в развитии учения о разных видах реактивности принадлежит работам Н.Н.Сиротинина и его учеников.

8.4. Какие факторы влияют на реактивность организма человека?

1. *Возраст.* Для раннего детского возраста характерна низкая реактивность. Она постепенно возрастает, становится максимальной у взрослых, а в пожилом возрасте начинает уменьшаться.

2. *Пол.*

3. *Наследственность.*

4. *Конституция* (см. разд. 6).

5. *Функциональное состояние* нервной, эндокринной, иммунной систем и соединительной ткани.

6. *Факторы окружающей среды* (климат, характер питания, социальные условия и др.).

8.5. Что такое резистентность?

Резистентность — это устойчивость организма к действию патогенных факторов.

8.6. Какие выделяют виды резистентности?

Резистентность бывает *пассивной* и *активной*, *неспецифической* и *специфической*. В основе специфической резистентности лежит иммунологическая реактивность (см. разд. 9).

8.7. Что такое пассивная и активная резистентность? В чем их различие?

Пассивная резистентность — это нечувствительность к действию патогенного фактора, невосприимчивость к нему. Она возникает в том случае, когда взаимодействие организма с патогенным фактором невозможно или затруднено. Пассивная резистентность является энергонезависимой и может быть обусловлена следующими механизмами:

1) существованием преград для взаимодействия патогенного фактора со структурами организма (биологические барьеры);

2) отсутствием или разрушением структур организма, способных

взаимодействовать с патогенным фактором, например отсутствием рецепторов к патогенным вирусам;

3) уничтожением патогенного фактора механизмами, не связанными с реакцией организма на действие этого фактора (например, уничтожение холерного вибриона желудочным соком);

4) замедлением реализации патогенетических механизмов, запускаемых взаимодействием организма с патогенным фактором (например, увеличение пассивной резистентности при гипотермии).

Активная резистентность (сопротивляемость) — это устойчивость, которая обеспечивается комплексом защитно-компенсаторных реакций, направленных на уничтожение патогенного фактора и последствий его действия. Активная резистентность является энергозависимой, ее основу составляют механизмы реактивности (например, фагоцитоз, синтез антител, реакции клеточного иммунитета).

8.8. Как взаимосвязаны реактивность и резистентность?

Между реактивностью и резистентностью существует сложная взаимосвязь. Возможны разные ее варианты.

1. Увеличение реактивности вызывает повышение активной резистентности. Например, при повышении температуры тела увеличивается образование антител, что повышает активную резистентность к инфекциям.

2. Увеличение реактивности вызывает уменьшение активной резистентности. Так, увеличение образования антител может быть причиной аллергии, при которой уменьшается устойчивость организма к действию веществ антигенной природы.

3. Уменьшение реактивности приводит к уменьшению активной резистентности. Например, уменьшение образования антител уменьшает активную резистентность к инфекциям.

4. Уменьшение реактивности сопровождается увеличением пассивной резистентности. Так, при гипотермии увеличивается пассивная резистентность к инфекциям, интоксикациям и действию других патогенных факторов (например, у животных во время зимней спячки).

8.9. Назовите механизмы неспецифической резистентности, обеспечивающие устойчивость организма к действию инфекционных агентов.

1. Ареактивность клеток. 2. Физические и физико-химические факторы. 3. Биологические барьеры. 4. Антагонистические взаимоотношения между нормальной и патогенной микрофлорой. 5. Функционирование физиологической системы соединительной ткани. 6. Гумо-



Е.А.Татаринов
(1892–1950)

ральные факторы неспецифической резистентности.
7. Фагоцитоз. 8. Воспаление.

Изучению неспецифических механизмов противомикробного иммунитета были посвящены работы одного из учеников А.А.Богомольца — Е.А.Татарина.

8.10. Что понимают под ареактивностью клеток, характеризуя механизмы неспецифической резистентности к инфекциям?

Ареактивность клеток — это их неспособность взаимодействовать с инфекционным агентом. Она может быть обусловлена: а) отсутствием на поверхности клеток рецепторов к вирусам; б) отсутствием в клетках рецепторов к бактериальным токсинам; в) связыванием токсина рецепторами клеток, которые не чувствительны к его действию (экранирование рецепторов).

8.11. Какие физические и физико-химические факторы являются факторами неспецифической резистентности организма к инфекциям?

1. *Температура.* У птиц уровень температуры обеспечивает их нечувствительность к возбудителю сибирской язвы. При повышении температуры тела нарушается репродукция многих вирусов и они погибают.

2. *Значение рН среды.* В кислом содержимом желудка погибают многие возбудители инфекционных болезней, в частности, холерный вибрион. В очаге воспаления создается высокая концентрация ионов водорода, что вызывает повреждение микроорганизмов, находящихся здесь.

3. *Напряжение кислорода в тканях.* В обычных условиях pO_2 в тканях таково, что препятствует развитию анаэробных инфекций.

8.12. Как классифицируются биологические барьеры организма?

Биологические барьеры делят на внешние и внутренние.

Внешними барьерами являются кожа и слизистые оболочки.

Среди *внутренних* выделяют органы-барьеры (печень) и гистогематические барьеры. Последние разделяют кровь и ткани.

Гистогематические барьеры подразделяют на неспециализированные и специализированные. *Неспециализированные* представляют собой стенку капилляра и состоят из эндотелия и базальной мембраны. В состав *специализированных* барьеров входят дополнительные струк-

туры, которые существенно влияют на их проницаемость. Специализированными являются гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематотестикулярный, гематотиреоидный и гематокохлеарный барьеры.

Большой вклад в изучение биологических барьеров принадлежит Л.С.Штерн и ее ученикам.

8.13. Какие функции выполняет физиологическая система соединительной ткани?

На важную роль соединительной ткани в обеспечении резистентности организма впервые указал А.А.Богомолец. Он и ввел в обращение термин "*физиологическая система соединительной ткани*".

Эта система выполняет следующие функции: 1) защитную (создание биологических барьеров, фагоцитоз, реакции гуморального и клеточного иммунитета); 2) трофическую (обеспечение питания элементов паренхимы); 3) опорную, пластическую.

8.14. Что такое сыворотка Богомольца? Каков механизм ее действия?

Сывороткой Богомольца называют *антиретикулярную цитотоксическую сыворотку* (АЦС), впервые полученную и предложенную в медицинскую практику А.А.Богомольцем.

Указанная сыворотка содержит антитела против компонентов соединительной ткани. При введении небольших ее количеств ускоряются процессы заживления ран и язв, происходит разрешение вялотекущих воспалительных процессов.

Механизмы действия АЦС связаны с развитием цитотоксических иммунных реакций (см. разд. 10).

8.15. Приведите примеры гуморальных факторов неспецифической резистентности организма к действию инфекционных агентов.

К таким факторам относятся лизоцим, С-реактивный белок, лейкины и β -лизин, ингибиторы ферментов бактерий, ингибиторы вирусов, интерфероны, система комплемента.

8.16. Что такое интерфероны?

Интерфероны — это низкомолекулярные белки, которые образуются в инфицированных вирусом клетках и предохраняют другие клетки от поражения их вирусами.

Под действием интерферонов в незараженной клетке стимулирую-



Л.С.Штерн
(1878–1968)

ется образование белков-ингибиторов, которые тормозят синтез вирусных нуклеиновых кислот и нарушают таким образом репродукцию вирусов.

Интерфероны защищают клетки не только от того вида вирусов, которым инфицирован организм, но и от других.

8.17. Что такое система комплемента? Как она активируется?

Комплемент — это система белков сыворотки крови, последовательная активация которых вызывает повреждение (перфорацию) клеточных мембран и, как следствие, уничтожение (лизис) бактерий.

Система комплемента состоит из 11 белков, которые составляют 9 фракций, обозначаемых C1, C2, ... , C9.

Белки комплемента регулируются таким же количеством ингибиторов и инактиваторов.

Существует несколько механизмов активации комплемента.

1. *Классический путь* (антителозависимый). Активация комплемента связана с образованием комплексов антиген-антитело на поверхности бактериальной клетки.

2. *Альтернативный путь* (пропердиновый). Активацию комплемента непосредственно вызывают поли- и липосахариды бактериальной стенки. Этот механизм требует участия сывороточных белков, получивших название пропердина.

3. *Неспецифическая активация*. Может осуществляться активными протеазами (трипсином, плазмином, калликреином, лизосомальными ферментами и др.) на любом этапе процесса активации.

8.18. Назовите функции комплемента и продуктов его активации.

Основная функция активированного комплемента — лизис бактериальных клеток, обусловленный перфорацией их мембраны (рис. 23).

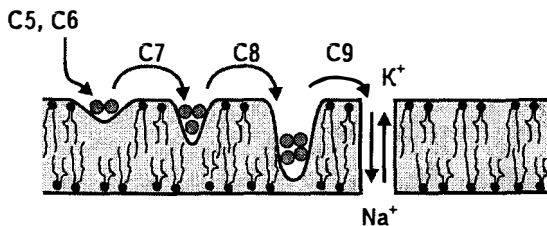


Рис.23. Схема литического действия комплемента на цитоплазматическую мембрану

Промежуточные продукты активации, в частности С3b, являются опсонинами и способствуют иммунному прилипанию, а продукт С4a вызывает нейтрализацию вирусов.

Побочные продукты активации комплемента (С3а и С5а) принимают участие в патогенезе аллергии, вызывая дегрануляцию тканевых базофилов, стимулируют хемотаксис лейкоцитов.

8.19. Какие первичные нарушения могут возникать в системе комплемента?

Описаны две группы таких нарушений.

I. Дефицит компонентов комплемента. Может быть наследственно обусловленный дефицит С1, С2, С3 и других компонентов этой системы. Приобретенные нарушения, как правило, связаны с общими расстройствами биосинтеза белков и усиленной инактивацией компонентов комплемента.

II. Дефицит ингибиторов и инактиваторов компонентов комплемента. Примером является дефицит ингибитора С1, что ведет к избыточной активации комплемента и, как следствие, к развитию *ангионевротического отека* — отека Квинке.

8.20. Что такое фагоцитоз? Какие клетки обладают свойствами фагоцитов?

Фагоцитоз — это активное поглощение клетками твердого материала.

Клетки, обладающие способностью осуществлять фагоцитоз, получили название фагоцитов.

Различают *полиморфноядерные* (нейтрофилы) и *мононуклеарные* фагоциты.

К мононуклеарным относятся облигатные фагоциты, которые составляют систему мононуклеарных фагоцитов. В эту систему входят моноциты и клетки, являющиеся их производными: макрофаги соединительной ткани, клетки Купфера в печени, альвеолярные макрофаги легких, макрофаги красного костного мозга, свободные и фиксированные макрофаги селезенки, макрофаги серозных полостей, остеокласты, микроглиальные клетки центральной нервной системы.

8.21. Какие функции присущи клеткам-фагоцитам?

1. *Миграция* — способность к беспорядочному перемещению в пространстве.

2. *Хемотаксис* — способность к направленному перемещению в пространстве.

3. *Адгезивность* — способность фагоцитов прилипать к определенным субстратам и задерживаться на них.

4. *Эндоцитоз* — способность захватывать и поглощать твердые частицы и капли жидкости.

5. *Бактерицидность* — способность убивать и переваривать бактерии.

6. *Секреция* — способность выделять вещества в окружающую ткань.

8.22. Назовите стадии фагоцитоза.

1. Стадия сближения. 2. Стадия прилипания. 3. Стадия поглощения. 4. Стадия переваривания (рис.24).

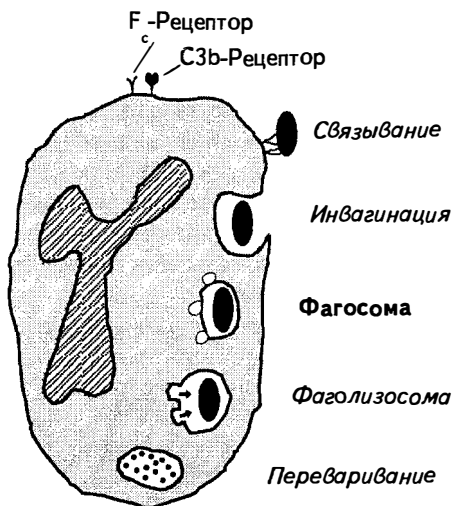


Рис.24. Механизмы фагоцитоза

8.23. Что является причиной хемотаксиса фагоцитов?

Хемотаксис фагоцитов возникает под действием веществ, получивших название хемотаксисов.

Различают экзогенные и эндогенные хемотаксины. *Экзогенными*, в частности, являются бактериальные липополисахариды (эндотоксины), продукты разрушения бактериальных стенок (мурамилдипептид).

Эндогенными называют хемотаксины, образующиеся в самом организме. Среди них наибольшее значение имеют побочные продукты активации комплемента (C3a, C5a), лейкотриены, лимфокины и монокины, фактор эмиграции нейтрофилов.

8.24. Какие механизмы обеспечивают прилипание фагоцита к объекту фагоцитоза?

Различают нерецепторные и рецепторопосредованные механизмы.

Нерецепторными механизмами являются электростатическое и гидрофобное взаимодействие поверхности фагоцита с объектом фагоцитоза. Поскольку поверхностный заряд фагоцитов отрицательный, то хорошо прилипают положительно заряженные частицы. Так же хорошо прилипают и частицы с гидрофобными поверхностями.

Рецепторопосредованные механизмы обусловлены существованием на поверхности фагоцитов специальных рецепторов к веществам-опсонинам. Взаимодействие фагоцита с объектом фагоцитоза происходит через опсины, связанные с рецепторами.

8.25. Что такое опсины? Какие опсины имеют наибольшее значение для осуществления фагоцитоза?

Опсины — это вещества, которые способствуют прилипанию бактерий и корпускулярных антигенов к фагоцитам и стимулируют таким образом фагоцитоз. Адсорбция опсинов на поверхности бактериальных клеток и корпускулярных антигенов получила название опсонизации.

Среди опсинов наибольшее значение для фагоцитоза имеют антитела — IgG и промежуточные продукты активации комплемента, в частности C3b. Их опсонизирующий эффект связан с наличием на поверхности мононуклеарных фагоцитов специальных рецепторов к F_c -фрагменту IgG и рецепторов к C3b (рис. 25).

Кроме того, свойствами опсинов обладают С-реактивный белок, фибронектин, тафтин.

8.26. Какие процессы составляют сущность 3-й стадии фагоцитоза — стадии поглощения?

1. Инвагинация плазматической мембраны фагоцита в месте контакта его с объектом фагоцитоза.
2. Образование окруженной мембраной *фагосомы*, которая содержит объект фагоцитоза.
3. Слияние фагосомы с лизосомами, в результате чего образуется *фаголизосома*.

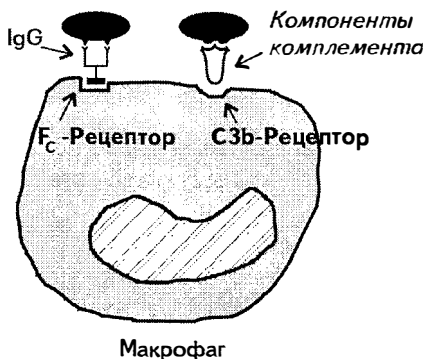


Рис.25. Рецепторопосредованное прилипание (опсонизация)

8.27. Что происходит во время 4-й стадии фагоцитоза — стадии переваривания?

1. Уничтожение (убивание) бактерий — внутриклеточный цитоллиз. Осуществляется с помощью бактерицидных систем фагоцитов.

2. Собственно переваривание — гидролиз компонентов убитых бактерий с помощью гидролитических ферментов лизосом. Образовавшиеся при этом продукты могут быть использованы фагоцитами для собственных потребностей.

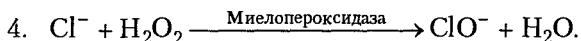
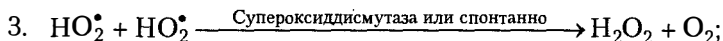
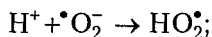
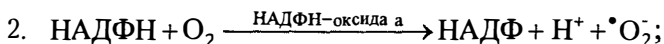
8.28. Какими средствами уничтожения бактерий обладают фагоциты?

Бактерицидными системами и веществами фагоцитов являются:

1) миелопероксидазная система; 2) лизоцим; 3) лактоферрин; 4) неферментные катионные белки; 5) молочная кислота.

8.29. Как функционирует миелопероксидазная система фагоцитов?

Активация миелопероксидазной системы в лизосомах фагоцитов происходит по следующей схеме:



Бактерицидность миелопероксидазной системы обусловлена двумя факторами:

1) гипохлорит-ионом (ClO^-), который вызывает галогенизацию (хлорирование) компонентов микробных стенок, в результате чего бактерии погибают;

2) свободными радикалами и пероксидами ($\cdot\text{O}_2^-$, $\text{HO}_2^\bullet$, $\text{OH}^\bullet$, H_2O_2), которые активируют пероксидное окисление липидов и, как следствие, нарушают барьерные свойства микробных мембран.

8.30. Как классифицируют нарушения фагоцитоза?

I. Нарушения, связанные с особенностями объекта фагоцитоза.

II. Нарушения, обусловленные сопряженными с фагоцитозом системами, — нарушения опсонизации.

III. Нарушения, связанные с количественными и качественными изменениями самих фагоцитов.

8.31. Приведите примеры нарушений фагоцитоза, связанных с особенностями объекта фагоцитоза.

Возбудители некоторых инфекционных заболеваний — микобактерии туберкулеза, токсоплазмы, бруцеллы, листерии, возбудитель лепры, многие виды простейших, находясь в фагосоме, выделяют вещества, которые затрудняют или делают невозможным слияние фагосомы с лизосомой, т.е. формирование фаголизосомы. Макрофаги при этом пребывают в состоянии постоянной активации, выделяют содержимое лизосом в окружающую ткань и этим самым поддерживают очаг хронического воспаления.

Фагоциты, поглощая кристаллы и пылевые частицы неорганических соединений (кварца, асбеста, цемента, каолина, каменного угля и др.), не могут их ни переваривать, ни утилизировать. При этом происходит повреждение лизосом, кристаллы и пылевые частицы из погибших макрофагов вновь попадают в ткань, где их начинают поглощать новые макрофаги. И так все повторяется сначала. Постоянная гибель макрофагов и выделение ими в ткань содержимого лизосом вызывает хроническое воспаление и склероз. По такому “сценарию” происходит развитие заболеваний легких, известных под названием *пневмокониозов* (силикоз, антракоз, асбестоз и др.).

8.32. Какие причины могут нарушать процессы опсонизации и вызывать расстройства фагоцитоза?

1. Иммунодефициты, проявляющиеся нарушениями образования иммуноглобулинов G (IgG).

2. Нарушения активации системы комплемента, приводящие к дефициту C3b.

3. Нарушения системы пропердина.

4. Дефицит фибронектина.

5. Удаление селезенки, приводящее к дефициту тафтсина.

8.33. Какие качественные изменения фагоцитов могут быть причиной нарушений фагоцитоза?

1. Нарушения рецепторов к хемотаксинам и опсонинам (наследственно обусловленные изменения, блокада рецепторов иммунными комплексами).

2. Нарушения специфического мембранного гликопротеина (GP110), обеспечивающего адгезивность мембраны фагоцитов.

3. Нарушения микрофиламентов — синдром “ленивых лейкоцитов”. Как результат неспособности актина к полимеризации нарушаются миграция и процесс поглощения лейкоцитами объекта фагоцитоза (эндоцитоз).

4. Нарушения микротрубочек — синдром Чедиака–Хигаши. Характеризуется появлением гигантских лизосом. Проявляется нарушениями хемотаксиса, образования фаголизосом и секреторной деградации (экзоцитоза).

5. Нарушения бактерицидных систем лейкоцитов. Описаны следующие наследственно обусловленные расстройства: а) дефицит НАДФН-оксидазы (развивается болезнь под названием *хронический грануломатоз*); б) дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, в результате чего страдает пентозный цикл и генерация свободных радикалов; в) дефицит миелопероксидазы (проявляется нарушениями галогенизации мембран микробных клеток).

6. Нарушения лизосомальных ферментов. Результатом является *незавершенный фагоцитоз*.

7. Расстройства энергообеспечения фагоцитов. При этом нарушаются процессы, требующие затрат энергии: миграция, хемотаксис, эндо- и экзоцитоз.

9. НАРУШЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

9.1. Что такое иммунологическая реактивность?

Иммунологическая реактивность — это способность организма отвечать на действие антигенов образованием антител и комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к данному антигену.

9.2. Какие механизмы обеспечивают иммунологическую реактивность?

Существует два механизма иммунологической реактивности: гуморальный и клеточный.

Гуморальный тип иммунного ответа направлен прежде всего на внеклеточные бактерии и вирусы. Эффекторным звеном этого типа ответа являются антитела (иммуноглобулины) — продукты деятельности В-лимфоцитов.

Клеточный тип иммунного ответа направлен на защиту от внутриклеточных инфекций и микозов, внутриклеточных паразитов и опухолевых клеток. Его эффекторным звеном являются иммунные Т-лимфоциты, несущие специфические рецепторы к данному антигену.

9.3. Что такое антигены?

Антигены — это вещества, способные при поступлении в организм вызывать иммунный ответ и взаимодействовать с продуктами этого ответа — антителами или активированными Т-лимфоцитами.

Антигенами, как правило, являются высокомолекулярные соединения.

Неполными антигенами (*гаптенами*) называют низкомолекулярные соединения, которые не обладают иммуногенностью (не могут индуцировать иммунный ответ), но способны специфически взаимодействовать с антителами.

9.4. Что такое антитела?

Антитела — это белки (иммуноглобулины), которые синтезируются под влиянием антигенов и специфически взаимодействуют с ними.

Основными свойствами антител являются: 1) *специфичность* — способность связываться только с определенным антигеном; 2) *валентность*, определяемая количеством антидетерминант в молекуле иммуноглобулина; 3) *аффинность*, отражающая прочность связей между детерминантами антигена и антидетерминантами антител;

4) *авидность*, характеризующая прочность связей между антигеном и антителом в целом. Последняя зависит от валентности и аффинности иммуноглобулинов.

9.5. Какие клетки принимают участие в осуществлении иммунных ответов?

Иммунный ответ осуществляют В-лимфоциты, Т-лимфоциты и макрофаги.

9.6. Назовите функции В-лимфоцитов.

Основная функция В-лимфоцитов — образование антител (иммуноглобулинов).

Под действием антигенного стимула В-лимфоциты определенного клона претерпевают изменения (бласттрансформацию) и превращаются в плазматические клетки. Последние продуцируют иммуноглобулины пяти классов: IgM, IgG, IgE, IgA, IgD.

9.7. Назовите функции Т-лимфоцитов.

Основные функции Т-лимфоцитов:

1. *Цитотоксичность* (киллерная функция) — способность уничтожать (убивать) клетки, несущие на своей поверхности антигены.

2. *Кооперативная* (хелперная) функция — способность обеспечивать взаимодействие разных субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов.

3. *Образование* биологически активных веществ — *лимфокинов*.

4. *Супрессорная* функция — угнетение избыточного иммунного ответа, участие Т-лимфоцитов в формировании иммунологической толерантности.

Указанные функции выполняют специализированные субпопуляции Т-лимфоцитов: Т-киллеры, Т-хелперы, Т-продуценты лимфокинов, Т-супрессоры.

9.8. Какое участие в осуществлении иммунного ответа принимают макрофаги?

1. Макрофаги поглощают, перерабатывают и представляют антиген иммунокомпетентным клеткам (Т- и В-лимфоцитам).

2. Макрофаги принимают участие в кооперации Т- и В-лимфоцитов.

9.9. Что такое тимуснезависимые антигены? Каковы механизмы гуморального иммунного ответа на их поступление в организм?

Тимуснезависимыми называют антигены, образование антител против которых не требует участия Т-лимфоцитов. Это в основ-

ном антигены-полимеры, имеющие большое количество одинаковых повторяющихся детерминант.

Иммунный ответ организма на поступление тимуснезависимых антигенов характеризуется такой последовательностью процессов.

1. Взаимодействие антигена с В-лимфоцитом, имеющим на своей поверхности рецепторы, специфичные к данному антигену.

2. Результатом такого взаимодействия является бласттрансформация В-лимфоцита, т.е. превращение его в лимфобласт.

3. Деление и пролиферация лимфобласта с образованием клона В-лимфоцитов.

4. Дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки.

5. Синтез плазматическими клетками антител — IgM.

9.10. Что такое тимусзависимые антигены? Каковы механизмы гуморального иммунного ответа на их поступление в организм?

Тимусзависимыми называют антигены, образование антител против которых требует сложной кооперации макрофагов, Т- и В-лимфоцитов.

Иммунный ответ на эти антигены характеризуется следующими этапами.

- I. *Макрофагальный этап.* Происходит поглощение и переваривание макрофагами антигеннесущих клеток и частиц с последующей презентацией антигенных детерминант на плазматической мембране макрофага.

- II. *Кооперация макрофагов с Т-лимфоцитами.* В результате такой кооперации появляется клон специфических Т-хелперов.

- III. *Кооперация Т-хелперов и макрофагов с В-лимфоцитами.* Благодаря взаимодействию этих клеток антигенные детерминанты передаются В-лимфоцитам.

- IV. *Бласттрансформация В-лимфоцитов* с образованием клонов плазматических клеток, продуцирующих антитела всех классов против данного антигена.

9.11. Опишите механизмы иммунного ответа клеточного типа.

Конечный этап иммунного ответа клеточного типа осуществляется Т-лимфоцитами (Т-эффекторами). К ним относятся цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры) и Т-лимфоциты — продуценты лимфокинов.

Можно выделить следующие этапы иммунного ответа клеточного типа.

I. *Макрофагальный этап* (см. вопр. 9.10).

II. *Кооперация макрофагов с Т-лимфоцитами.* Результатом такой кооперации является появление активированных Т-эффекторов.

III. *Образование клонов Т-эффекторов* в результате пролиферации активированных Т-киллеров и Т-продуцентов лимфокинов. Образовавшиеся Т-киллеры специфически взаимодействуют с антиген-несущей клеткой и уничтожают ее. Выделенные Т-продуцентами лимфокины вовлекают в борьбу с чужеродными объектами другие клетки: макрофаги, гранулоциты, 0- и В-лимфоциты.

9.12. Что такое иммунологическая недостаточность?

Иммунологическая недостаточность — это врожденный или приобретенный дефект иммунной системы, который проявляется неспособностью организма полноценно осуществлять реакции гуморального и (или) клеточного иммунитета.

Иммунологическая недостаточность может быть первичной и вторичной.

9.13. Что такое первичная иммунологическая недостаточность? Какие причины ее вызывают?

Первичной называют иммунологическую недостаточность, которая возникает вследствие врожденных дефектов иммунной системы.

Причиной возникновения *первичных иммунодефицитов* могут быть:

а) *генные мутации.* Образовавшиеся дефектные гены передаются или сцепленно с полом (1/3 известных на сегодня первичных иммунодефицитов), или аутосомно-рецессивно;

б) *хромосомные мутации.* Наиболее часто к развитию иммунодефицитов ведут аномалии 14, 18, 20-й пар хромосом и синдром Дауна. Иммунологическая недостаточность при этом сочетается с другими сложными синдромами, возникающими вследствие хромосомных aberrаций;

в) *внутриутробные инфекции.* Часто к возникновению иммунологической недостаточности приводят вирус краснухи и цитомегаловирус, вызывающие сложные пороки развития плода.

9.14. Как классифицируют первичную иммунологическую недостаточность?

В зависимости от уровня нарушений и локализации дефекта выделяют следующие виды первичных иммунодефицитов: 1) *гуморальные*, или В-клеточные; 2) *клеточные*, или Т-клеточные; 3) *комбинированные*.

9.15. Приведите примеры первичных В-клеточных иммунодефицитов.

Первичные В-иммунодефициты возникают в результате нарушения процессов образования и дифференцировки В-лимфоцитов. К этой группе относятся:

а) *агаммаглобулинемия Брутона*. Наследственный дефект передается сцепленно с Х-хромосомой, поэтому проявляется практически только у мальчиков. Нарушается дифференцировка клеток-предшественников В-лимфоцитов. Поэтому в организме отсутствуют В-лимфоциты, плазматические клетки и иммуноглобулины. Т-система лимфоцитов не нарушена;

б) *общий переменный иммунодефицит*. Включает в себя очень много форм. Общим их проявлением является гипогаммаглобулинемия, возникающая достаточно поздно — в возрасте 25–30 лет. Разнообразные генетические дефекты нарушают дифференцировку В-лимфоцитов на разных уровнях созревания;

в) *селективный дефицит иммуноглобулинов*. Нарушается образование одного или нескольких классов иммуноглобулинов. Образование же других классов антител может быть не нарушено или даже увеличено.

9.16. Приведите примеры первичных Т-клеточных иммунодефицитов.

Первичные Т-иммунодефициты возникают в результате нарушения процессов образования и дифференцировки Т-лимфоцитов. К ним, в частности, относятся:

а) *синдром Ди Джорджи* — врожденная аплазия вилочковой железы. Является следствием пороков эмбрионального развития и часто сочетается с “волчьей пастью”, аномалиями дуги аорты, аплазией парацистовидных желез.

Нарушается дифференцировка клеток-предшественников Т-лимфоцитов в T_0 -лимфоциты. Иммунный ответ клеточного типа невозможен. Гуморальный ответ на тимуснозависимые антигены сохраняется;

б) *синдром Незелофа* — алимфоцитоз. Генетический дефект передается по аутосомно-рецессивному типу. Нарушается превращение T_0 -лимфоцитов в T_1 -лимфоциты, вследствие чего не могут осуществляться клеточные механизмы иммунного ответа.

9.17. Приведите примеры комбинированных первичных иммунодефицитов.

Комбинированные иммунодефициты возникают в результате нарушений превращения стволовой клетки в клетку-предшественницу

лимфоцитопоза или в результате сочетания дефектов В- и Т-линий лимфоцитов.

К этой группе относятся:

а) *тяжелый комбинированный иммунодефицит* (швейцарский тип). Генетический дефект передается аутосомно-рецессивно или сцепленно с Х-хромосомой. Нарушается образование В- и Т-лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов. Больные дети редко достигают 2-летнего возраста;

б) *синдром Луи-Бар*. Характеризуется сочетанием иммунологической недостаточности с атаксией (нарушениями координации движений) и телеангиэктазией (поражениями мелких сосудов). Продолжительность жизни больных редко достигает 20–30 лет;

в) *синдром Вискотта-Олдрича*. Иммунологическая недостаточность сопровождается развитием экземы (поражений кожи) и тромбоцитопении. Как и в предыдущих случаях, страдают гуморальные и клеточные механизмы иммунного ответа. Продолжительность жизни больных не превышает 10 лет.

9.18. Что такое Вторичная иммунологическая недостаточность? Какие причины ее вызывают?

Вторичной называют приобретенную иммунологическую недостаточность (син. — иммунодепрессивные состояния).

Причинами ее развития могут быть экзогенные факторы физического (ионизирующее излучение), химического (вещества, обладающие цитостатическим действием, — иммунодепрессанты) и биологического (вирусы) происхождения.

Эндогенными факторами, способствующими развитию вторичных иммунодефицитов, являются старение и интоксикации (при уремии, ожоговой болезни, злокачественных опухолях).

9.19. Что такое синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)? Что является его причиной?

СПИД — это инфекционное заболевание, возникающее в результате поражения вирусом иммунной и других систем, вследствие чего организм становится высоковосприимчивым ко вторичным инфекциям и злокачественным опухолям.

Причиной СПИДа является лимфотропный ретровирус — вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

9.20. Каков патогенез иммунологической недостаточности у больных СПИДом?

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) поражает клетки, которые на поверхности плазматической мембраны имеют особый белок

CD4⁺. Этот белок выполняет роль рецептора к белку-гликопротеину вирусной оболочки gp-120.

Наиболее уязвимыми по отношению к ВИЧ являются CD4-Т-лимфоциты. По своим функциональным характеристикам они принадлежат к Т-хелперам.

Иммунологическая недостаточность в условиях СПИДа характеризуется прежде всего недостаточностью Т-хелперов. В основе ее развития лежат следующие механизмы:

- 1) разрушение Т-хелперов вирусными частицами, покидающими клетки после репродукции;
- 2) образование многослойного нежизнеспособного синцития, состоящего из пораженных вирусом Т-хелперов;
- 3) уничтожение зараженных Т-хелперов цитотоксическими Т-лимфоцитами (Т-киллерами);
- 4) уничтожение Т-киллерами незараженных Т-хелперов, к поверхности которых присоединились вирусные белки.

Следствием недостаточности Т-хелперов являются: а) уменьшение образования антител В-лимфоцитами в ответ на действие тимусзависимых антигенов; б) нарушение активации Т-киллеров; в) нарушение регуляции иммунного ответа в связи с уменьшением образования лимфокинов, в частности интерлейкина-2.

9.21. Какие механизмы могут лежать в основе развития приобретенных иммунных нарушений гуморального типа?

I. Нарушения В-лимфоцитов (клеточный уровень).

1. *Уменьшение содержания В-лимфоцитов:* а) нарушения лимфопоэза; б) разрушение В-лимфоцитов (действие вирусов, аутоиммунные реакции).

2. *Качественные изменения В-лимфоцитов:* а) перерождение в опухолевые клетки (лейкозы, иммунопролиферативные заболевания); б) нарушения превращения В-лимфоцитов в плазматические клетки.

3. *Нарушения кооперативных связей:* а) угнетение функции макрофагов; б) уменьшение Т-хелперных влияний; в) увеличение Т-супрессорных влияний.

II. Нарушения иммуноглобулинов (молекулярный уровень).

1. *Нарушения биосинтеза иммуноглобулинов:* а) торможение транскрипции; б) угнетение трансляции; в) дефицит аминокислот; г) дефицит энергии; д) нарушения посттрансляционной модификации.

2. *Усиление процессов распада антител* — гиперкатаболизм иммуноглобулинов: а) образование агрегатов иммуноглобулинов; б) образование антител против иммуноглобулинов.

3. Потеря иммуноглобулинов (например, при нефротическом синдроме).

9.22. Какие проявления характерны для иммунных нарушений гуморального типа?

Нарушения этого типа проявляются уменьшением устойчивости организма к первичным бактериальным инфекциям, вызываемым стафило-, стрепто- и пневмококками, и в меньшей мере — энтерококками и грамотрицательными бактериями.

9.23. Какие механизмы могут лежать в основе развития приобретенных иммунных нарушений клеточного типа?

1. Уменьшение количества Т-лимфоцитов: а) нарушения лимфоцитопоеза; б) разрушение Т-лимфоцитов (СПИД, аутоиммунные реакции).

2. Качественные изменения Т-лимфоцитов: а) нарушение цитотоксичности; б) нарушение образования лимфокинов.

3. Нарушения кооперативных связей: а) угнетение функции макрофагов; б) нарушение образования интерлейкина-2; в) увеличение Т-супрессорных влияний.

9.24. Какие проявления характерны для иммунных нарушений клеточного типа?

1. Уменьшение устойчивости к вирусным, протозойным инфекциям и микозам.

2. Увеличение частоты возникновения злокачественных опухолей.

3. Приживление на длительное время трансплантатов.

4. Аутоиммунные реакции (дефицит Т-супрессоров).

9.25. Что такое иммунологическая толерантность?

Иммунологическая толерантность — это состояние специфической иммунологической ареактивности к данному антигену, обусловленное предыдущим контактом с этим антигеном. При этом способность организма давать иммунный ответ на все остальные антигены сохранена.

9.26. Какие механизмы могут лежать в основе иммунологической толерантности?

1. Обусловленная антигеном элиминация или блокада антигенспецифичных клонов лимфоцитов (пассивная, “классическая” иммунологическая толерантность). Этот механизм составляет основу естественной иммунологической толерантности к собственным антигенам.

2. Активация антигенспецифичных Т-супрессоров (активная толерантность).

9.27. Какими методами можно получить состояние иммунологической толерантности?

С этой целью используют введение:

а) антигена в организм плода в критический период формирования естественной иммунологической толерантности к собственным антигенам;

б) больших доз растворимого антигена (иммунный паралич Фелтона);

в) гаптена, связанного с неиммунным носителем;

г) антигена на фоне искусственно созданного иммунодефицитного состояния;

д) антиидиотипических антител, т.е. антител против специфических детерминант иммуноглобулинов;

е) антигенспецифичных Т-супрессоров, взятых от толерантного организма.

9.28. Что такое реакция “трансплантат против хозяина”? При каких условиях она возникает?

Реакция “трансплантат против хозяина” (гомологическая болезнь) — это иммунная агрессия пересаженных клеток донора, направленная против антигенных структур реципиента.

Ее возникновение требует ряда условий, в частности:

1) состояния иммунологической недостаточности у реципиента (иммунологическая незрелость у плода и новорожденных, первичные и вторичные иммунодефициты);

2) трансплантации иммунокомпетентных клеток;

3) антигенных различий между донором и реципиентом.

Если создаются такие условия, то иммунокомпетентные клетки (лимфоциты) донора ничем не ограничиваются в своем развитии и начинают реагировать на ткани хозяина комплексом клеточных и гуморальных иммунных реакций.

9.29. Как можно осуществить неспецифическую иммуностимуляцию?

Существуют следующие методы повышения активности иммунной системы (иммуностимуляции):

а) введение в организм адъювантов или биологических модификаторов иммунного ответа.

Адъюванты — это вещества, которые усиливают иммуногенность антигена независимо от его специфичности;

б) использование фармакологических иммуностимуляторов (левамизол, производные витамина А, циметидин и др.);

- в) использование факторов вилочковой железы: тимопоэтина, тимулина, гуморального тимического фактора, тимопептина, тимозина;
- г) введение лимфокинов и других цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерферона);
- д) заместительная пересадка красного костного мозга, введение иммуноглобулинов.

9.30. Какие существуют методы иммуносупрессии?

Подавление функции иммунной системы (*иммуносупрессию*) можно осуществлять с помощью ряда методов.

1. *Хирургические методы*: а) удаление центральных и периферических органов лимфоидной ткани: тимуса, селезенки, лимфатических узлов; б) удаление рециркулирующих через кровь и лимфу лимфоцитов путем создания хронического дренажа грудного лимфатического протока; в) плазмафарез — удаление из плазмы крови иммуноглобулинов и иммунных комплексов.

2. *Физические методы* — действие рентгеновским или γ -излучением.

3. *Химические воздействия* — применение иммунодепрессантов.

4. *Иммунологические методы* — введение иммунных сывороток (антилимфоцитарных, антимоноцитарных, антиглобулиновых).

10. АЛЛЕРГИЯ

10.1. Что такое аллергия?

Аллергия — это иммунная реакция организма, которая сопровождается повреждением собственных тканей. Это качественно измененная реакция организма на действие веществ антигенной природы, вызывающая различные структурные и функциональные нарушения.

10.2. Что общего и отличительного в понятиях “иммунитет” и “аллергия”?

Основу как аллергии, так и иммунитета составляют иммунные реакции гуморального и клеточного типа, обеспечивающие защиту против антигенов. Однако в условиях иммунитета уничтожение антигена происходит без повреждения собственных тканей, в то время как при аллергии такое повреждение всегда имеет место.

10.3. Что такое аллергены?

Аллергены — это вещества антигенной природы, вызывающие аллергию.

В зависимости от строения аллергены могут быть *полными* и *неполными* (гаптены).

В зависимости от происхождения различают *экзогенные* и *эндогенные* аллергены.

10.4. Как классифицируют экзогенные аллергены?

I. По способу проникновения в организм различают: а) ингаляционные; б) пищевые; в) контактные; г) инъекционные аллергены.

II. Экзогенные аллергены бывают: а) растительного; б) животного; в) инфекционного происхождения; г) синтетические.

III. В зависимости от источника поступления в организм выделяют аллергены: а) бытовые (домашняя пыль); б) промышленные (бензол, формалин и др.); в) пищевые; г) лекарственные; д) пыльцевые (пыльца растений); е) эпидермальные (шерсть животных).

10.5. Как классифицируют эндогенные аллергены?

Эндогенные аллергены (аутоаллергены) подразделяют на две группы.

I. **Естественные.** К ним относятся нормальные, неизменные белковые компоненты ряда органов и тканей: мозга, глаз, половых желез, щитовидной железы, внутреннего уха.

II. **Приобретенные.** Это собственные белки организма, которые изменили свою конфигурацию вследствие действия на них факторов

внешней среды. В зависимости от природы этих факторов приобретенные эндоаллергены могут быть неинфекционными (ожоговые, холодовые, лучевые) и инфекционными.

10.6. Что такое инфекционные приобретенные эндоаллергены?

Инфекционные приобретенные эндоаллергены — это собственные белки организма, измененные под действием инфекционных агентов или продуктов их жизнедеятельности. Они бывают *простыми* и *комплексными* (ткань-микроб, ткань-токсин).

10.7. Объясните факт существования естественных эндоаллергенов.

Естественные эндоаллергены — это компоненты так называемых забарьерных органов, имеющих особым образом устроенные гистогематические барьеры, такие как гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематотестикулярный, гематотиреоидный и гематокохлеарный.

Существование этих барьеров делает невозможным контакт иммунокомпетентных клеток с антигенами тканей головного мозга, глаз, семенников, щитовидной железы, внутреннего уха в период эмбриогенеза, когда происходит становление иммунологической толерантности к собственным белкам.

Невозможность такого контакта является причиной того, что к антигенам вышеперечисленных забарьерных органов не сформировалась иммунологическая толерантность, т.е. в организме существуют клоны лимфоцитов, способные давать иммунный ответ на указанные антигены.

В условиях патологии, когда нарушается целостность специализированных гистогематических барьеров, лимфоциты могут проникать в забарьерные ткани и взаимодействовать с нормальными их компонентами, инициируя комплекс клеточных и гуморальных иммунных реакций, — развивается *аутоаллергия*.

10.8. Как классифицируют аллергические реакции?

I. *По происхождению аллергенов*: 1) аллергические реакции, вызванные экзогенными аллергенами; 2) аутоаллергические реакции.

II. *По клиническим признакам* (классификация Кука): 1) аллергические реакции немедленного типа; 2) аллергические реакции замедленного типа.

III. *По характеру и месту взаимодействия аллергена с эффекторами иммунной системы* (классификация Кумбса и Джелла): 1) I тип — анафилактические реакции; 2) II тип — цитотоксические

реакции; 3) III тип — иммунокомплексные реакции; 4) IV тип — гиперчувствительность замедленного типа.

IV. *По патогенезу:* 1) аллергические реакции гуморального типа (I, II и III типы реакций по Кумбсу и Джеллу); 2) аллергические реакции клеточного типа (IV тип реакций по Кумбсу и Джеллу).

10.9. Что такое аллергические реакции немедленного и замедленного типа?

Аллергические реакции немедленного типа проявляются сразу же или через 15–20 мин после контакта аллергена с сенсибилизированным организмом. Такими реакциями являются анафилактический шок, бронхиальная астма, аллергия на пыльцу растений и др.

Аллергические реакции замедленного типа проявляются через 24–48 ч после контакта аллергена с сенсибилизированным организмом. Примером таких реакций могут быть туберкулиновая проба, реакция отторжения трансплантата.

10.10. Какие стадии выделяют в патогенезе аллергических реакций?

I. Иммунологическая стадия. II. Патохимическая стадия. III. Патофизиологическая стадия (стадия клинических проявлений).

10.11. Какой период времени охватывает иммунологическая стадия аллергических реакций? В чем ее сущность?

Иммунологическая стадия — это период времени от первого контакта аллергена с организмом до взаимодействия этого же аллергена, обычно при повторном поступлении его в организм, с эффекторами иммунной системы (антителами или Т-лимфоцитами).

Сущность иммунологической стадии состоит в сенсибилизации организма.

10.12. Что такое сенсибилизация? Какие существуют ее варианты?

Сенсибилизация — это состояние повышенной чувствительности организма к определенному антигену. Ее основу составляют два последовательных процесса: 1) активация антигенспецифичных лимфоцитов, их пролиферация и образование антител или сенсибилизированных Т-эффекторов; 2) распределение антител или Т-эффекторов в организме.

Сенсибилизация может быть *активной* и *пассивной*. При активной организм самостоятельно образует антитела или сенсибилизированные Т-эффекторы.

Пассивная сенсибилизация возникает тогда, когда в организм

вводят извне специфичные к данному антигену готовые антитела или сенсibilизированные Т-эффекторы.

10.13. В чем сущность патохимической стадии аллергических реакций?

Патохимическая стадия — это период времени от начала взаимодействия аллергена с эффекторами иммунной системы (антителами или Т-лимфоцитами) до появления биологически активных веществ — медиаторов аллергических реакций.

Сущность этой стадии состоит в образовании, высвобождении или активации указанных медиаторов.

10.14. Чем характеризуется патофизиологическая стадия аллергических реакций?

Патофизиологическая стадия — это период времени от начала действия медиаторов аллергических реакций на клеточные и тканевые структуры организма до появления клинических признаков.

Ее сущность — развитие комплекса структурных и функциональных нарушений в организме.

10.15. В чем сущность аллергических реакций I типа (анафилактических) по классификации Кумбса и Джелла?

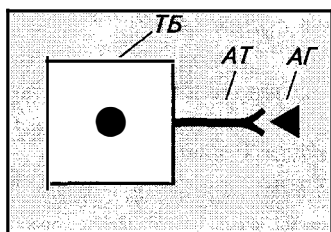


Рис.26. Аллергические реакции I типа:

ТБ — тканевой базофил; АТ — антитело; АГ — антиген

Гуморальные антитела фиксируются на поверхности клеток (главным образом тканевых базофилов), антиген находится в свободном состоянии. Реакция антиген+антитело происходит на поверхности этих клеток (рис. 26).

10.16. Что такое анафилаксия? Какие существуют ее виды?

Анафилаксия — это состояние пониженной устойчивости к действию антигена, которое наступает в результате иммунизации.

Открыли это явление Портье и Рише в 1902 г., определив анафилаксию как состояние повышенной чувствительности к повторному парентеральному введению белка.

Сегодня анафилаксию относят к I типу аллергических реакций по классификации Кумбса и Джелла.

Выделяют генерализованные (общие) и местные анафилактические реакции. К первым относится *анафилактический шок*, ко вторым — *феномен Овери*.

10.17. Как в эксперименте можно воспроизвести анафилактический шок?

Морской свинке внутривенно вводят 10^{-6} мл (0,07 мкг белка) лошадиной сыворотки (сенсibilизирующая доза). Через 10–21 день внутривенно вводят ту же сыворотку в дозе, которая в 10 раз выше предыдущей. Эту дозу называют *разрешающей*. Через 10–15 мин после повторного введения сыворотки наступает смерть от анафилактического шока, который у морских свинок проявляется главным образом спазмом бронхиол.

У других видов животных смерть наступает в результате спазма сфинктеров печеночных вен (собаки), спазма легочных артерий (кролики), а у человека, как и у морских свинок, вследствие генерализованного спазма бронхиол и развития острой недостаточности внешнего дыхания.

10.18. Что такое феномен Овери? Как его воспроизводят в эксперименте?

Феномен Овери — это местная анафилактическая реакция. Существует два варианта его воспроизведения: активный и пассивный.

Активный вариант. Сенсibilизированной морской свинке внутрикожно вводят разрешающую дозу антигена вместе с высокомолекулярным красителем (синим Эванса). В результате в месте введения антигена увеличивается проницаемость сосудов кожи и образуется большое синее пятно.

Пассивный вариант. Несенсibilизированной морской свинке в кожу вводят одновременно сыворотку, содержащую антитела против антигена, сам антиген и краситель (синий Эванса). Результат тот же.

10.19. Приведите примеры клинических форм аллергических реакций I типа (анафилактических).

Анафилактический шок, бронхиальная астма, поллинозы (аллергия на пыльцу растений), крапивница, аллергический насморк, ангионевротический отек (отек Квинке).

10.20. Что происходит во время иммунологической стадии аллергических реакций I типа?

Антигены, способные вызывать аллергические реакции I типа, являются тимусзависимыми. Поэтому при первом поступлении их в организм происходят следующие процессы:

- 1) поглощение, переработка и презентация антигена макрофагами;
- 2) активация соответствующих антигенспецифичных Т-хелперов;
- 3) активация клонов антигенспецифичных В-лимфоцитов, их бласттрансформация и превращение в плазматические клетки;

4) образование плазматическими клетками цитофильных антигенов — *реагинов*. Реагины представлены двумя группами иммуноглобулинов — IgE и IgG₄;

5) распространение реагинов в организме и фиксация их на поверхности клеток, главным образом тканевых базофилов и базофилов крови.

Процесс синтеза реагинов и распространение их в организме с фиксацией на поверхности тканевых базофилов составляют *сущность сенсibilизации* организма к данному антигену. Минимальная продолжительность периода сенсibilизации — 5–7 сут;

6) взаимодействие антигена с фиксированными на поверхности клеток реагинами. Такая реакция антиген+антитело происходит при повторном поступлении антигена в уже сенсibilизированный организм.

10.21. Чем характеризуется патохимическая стадия аллергических реакций I типа?

Различают *классический* и *дополнительный* механизмы патохимической стадии анафилактических реакций.

Сущность классического механизма состоит в *дегрануляции тканевых базофилов*, на поверхности которых происходит реакция антиген+антитело. В результате освобождаются так называемые *первичные медиаторы анафилактических реакций*. Они определяют ход событий в первые полчаса после повторного поступления антигена, т.е. раннюю фазу анафилактической реакции.

В результате дегрануляции тканевых базофилов в окружающую ткань выделяются: а) гистамин (у некоторых видов животных, но не у человека, еще и серотонин); б) гепарин; в) медленно реагирующая субстанция анафилаксии (относится к лейкотриенам); г) фактор эмиграции эозинофилов; д) фактор эмиграции нейтрофилов; е) фактор активации тромбоцитов; ж) ферменты (нейтральные и кислые протеазы).

Значение продуктов дегрануляции тканевых базофилов состоит в том, что они непосредственно действуют на клетки-мишени (гладкие мышцы сосудов, бронхов, матки, кишок, эндотелиоциты) и вовлекают в аллергическую реакцию другие популяции клеток (эозинофилы, нейтрофилы, тромбоциты).

10.22. Каким действием обладает гистамин в условиях развития анафилактических реакций?

Действие гистамина в тканях реализуется через H₁- и H₂-рецепторы. В низких концентрациях гистамин стимулирует в основном H₁-, в высоких — H₂-рецепторы.

Основные проявления анафилактических реакций связаны с действием гистамина на H_1 -рецепторы. Этим обусловлены следующие изменения:

- 1) сокращение гладких мышц бронхов, матки, кишок;
- 2) расширение артериол;
- 3) повышение проницаемости сосудистой стенки, в основном на уровне венул;
- 4) раздражение нервных окончаний (зуд, боль);
- 5) увеличение образования и выделения слизи в верхних дыхательных путях.

Действие гистамина на H_2 -рецепторы, наоборот, вызывает угасание анафилактических реакций. Этому способствует торможение дальнейшей дегрануляции тканевых базофилов, подавление активности лимфоцитов, активация Т-супрессоров.

10.23. Какие существуют механизмы, ограничивающие патохимическую стадию анафилактических реакций?

1. Активация гистамином H_2 -рецепторов (см. вопр. 10.22).
2. Поступление в ткань эозинофилов, которые освобождают ингибитор дегрануляции тканевых базофилов и ферменты (гистаминазу, арилсульфатазу, фосфолипазу D), разрушающие первичные медиаторы анафилактических реакций.
3. Гистаминопексия — связывание гистамина белками сыворотки крови.

10.24. В чем сущность дополнительного механизма патохимической стадии анафилактических реакций?

Этот механизм связан с активацией не тканевых базофилов, а других клеток, имеющих на своей поверхности низкоаффинные (обладающие низким сродством) рецепторы для фиксации реагинов. Это макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты. Их активацию вызывают большие разрешающие дозы антигена и продукты дегрануляции тканевых базофилов. Активированные клетки крови освобождают вещества, получившие название *вторичных медиаторов анафилактических реакций*. Они обуславливают развитие поздней фазы реакций I типа, признаки которой проявляются через 6–12 ч и связаны с инфильтрацией тканей макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами.

10.25. Какие местные клинические проявления характерны для анафилактических реакций? Каков механизм их развития?

Местные проявления анафилактических реакций связаны с действием биологически активных веществ — продуктов дегрануляции тканевых базофилов. Эти вещества вызывают:

а) спазм гладких мышц бронхов — приступы удушья (бронхиальная астма). Развивается в результате действия медленно реагирующей субстанции анафилаксии и гистамина;

б) аллергический насморк, фарингит, ларингит, трахеит. Возникают как следствие повышенного образования и выделения слизи в верхних дыхательных путях;

в) спазм гладкой мускулатуры кишок — поносы (диарея);

г) расширение артериол — покраснение, аллергическая сыпь на коже, конъюнктивит;

д) повышение проницаемости стенок сосудов — развитие местных отеков;

е) раздражение нервных окончаний — зуд, боль.

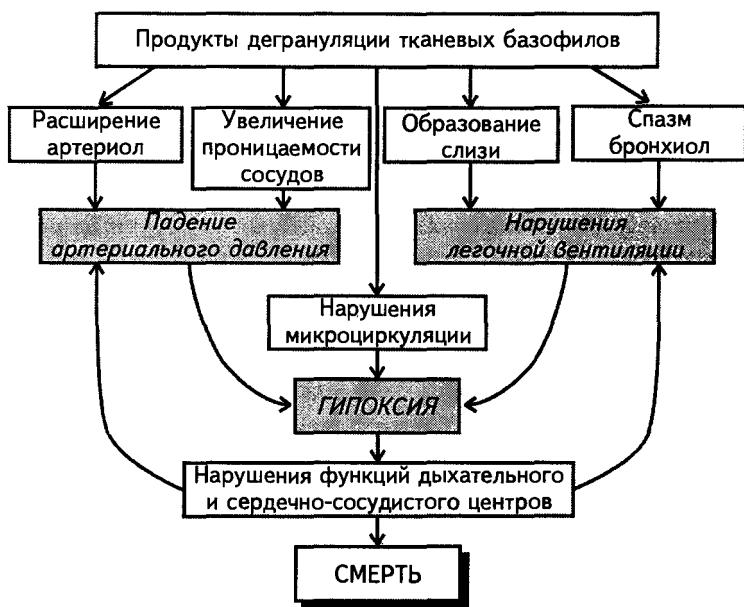


Рис.27. Схема патогенеза анафилактического шока

10.26. Назовите основные механизмы развития клинических проявлений анафилактического шока.

Иммунные и патохимические механизмы анафилактических реакций в конечном итоге приводят к развитию функциональных изменений, которые составляют сущность патофизиологической стадии анафилактического шока (рис. 27).

Главными в этот период являются следующие процессы.

I. Нарушения общей гемодинамики, которые проявляются прежде всего падением артериального давления.

В основе этих нарушений лежат: а) генерализованное расширение артериол и связанное с этим падение общего периферического сопротивления; б) генерализованное повышение проницаемости сосудов, приводящее к выходу жидкости из сосудов в ткани и уменьшению объема циркулирующей крови.

II. Расстройства микроциркуляции. Возникают в результате падения артериального давления и сгущения крови.

III. Развитие острой недостаточности внешнего дыхания вследствие спазма бронхов и бронхиол и закупорки слизью воздухоносных путей.

Все указанные процессы приводят к развитию острой гипоксии, которая вызывает нарушение функции дыхательного и сердечно-сосудистого центров и в конечном итоге — смерть.

10.27. В чем сущность аллергических реакций II типа (цитотоксических) по классификации Кумбса и Джелла?

Антигены находятся на поверхности клеток, антитела в свободном состоянии. Реакция антиген+антитело происходит на поверхности клетки (рис. 28).

10.28. Как в эксперименте воспроизводят цитотоксические реакции?

С целью воспроизведения аллергических реакций II типа используют **цитотоксические сыворотки**, содержащие антитела против антигенов той или иной ткани.

Такие сыворотки получают путем иммунизации животных тканевыми антигенами. Подобным образом можно получить антимиокардиальную, антинефротическую, антиретикулярную и другие цитотоксические сыворотки.

10.29. Приведите примеры клинических форм цитотоксических реакций.

Цитотоксические реакции проявляются в следующих клинических формах: аутоаллергические болезни, гемотрансфузионный шок, возникающий при переливании несовместимой по группам АВ0 или резус-фактору крови; гемолитическая болезнь новорожденных (резус-конфликт); аллергия на лекарственные препараты.

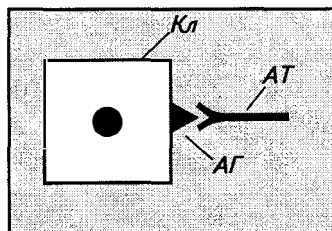


Рис.28. Аллергические реакции II типа: Кл — клетка

10.30. Какие антигены и антитела принимают участие в развитии цитотоксических реакций?

Антигены: а) компоненты мембран собственных клеток (неизменные и измененные под действием разных факторов); б) вторично фиксированные (адсорбированные) на клеточных мембранах антигены, например, лекарственные препараты; в) неклеточные компоненты тканей (коллаген, миелин).

Антитела: IgG_1 , IgG_2 , IgG_3 . По происхождению они могут быть естественными (изоантитела к антигенам групп крови) и иммунными, т.е. такими, которые образуются в организме вследствие контакта его с антигенами.

Для развития цитотоксических реакций имеют значение следующие свойства антител: 1) способность связывать комплемент; 2) эффект опсонизации; 3) способность проникать в ткани.

10.31. Какие механизмы обеспечивают разрушение клеток (цитоллиз) во время цитотоксических реакций?

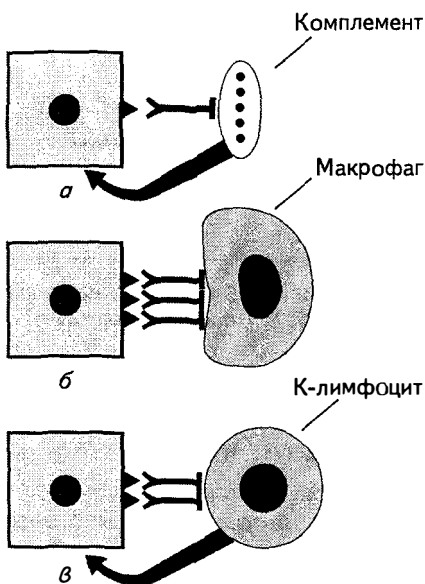


Рис.29. Механизмы цитолиза:

а — комплементзависимый цитолиз; б — антителозависимый фагоцитоз; в — антителозависимая клеточная цитотоксичность

Выделяют следующие механизмы цитолиза (рис. 29).

1. Комплементзависимый цитолиз. После того, как антитела связываются с антигеном на поверхности клетки, происходит фиксация комплемента к F_c -фрагментам иммуноглобулинов. В результате активации комплемента мембрана антигеннесущей клетки перфорируется (в ней образуются отверстия) и клетка повреждается, а затем погибает.

2. Антителозависимый фагоцитоз. Связанные с антигенами антитела вызывают эффект опсонизации, т.е. облегчают фагоцитоз антигеннесущей клетки макрофагами (см. разд. 8).

3. Антителозависимая клеточная цитотоксичность. Уничтожение антигеннесущей клетки, связанной с антителами, может быть осуществлено К-лимфоцитами (киллерами), которые

относятся к 0-лимфоцитам и имеют рецепторы к F_c -фрагменту антител.

10.32. Чем характеризуется патохимическая стадия цитотоксических реакций?

Для патохимической стадии характерными являются: 1) активация комплемента и образование промежуточных (C3b) и побочных (C3a, C5a) продуктов его активации; 2) генерация свободных радикалов и пероксидов активированными макрофагами и К-лимфоцитами; 3) освобождение макрофагами лизосомальных ферментов.

10.33. Что происходит во время патофизиологической стадии цитотоксических реакций?

Активированный комплемент, свободные радикалы, пероксиды и лизосомальные ферменты повреждают клетки и вызывают их гибель. Это в свою очередь является причиной развития воспаления (см. разд.14).

Если количество антител, реагирующих с антигеном, небольшое и является недостаточным, чтобы вызвать повреждение, то может наблюдаться эффект стимуляции функциональной активности клеток.

На этом, в частности, основано стимулирующее действие небольших доз антиретиккулярной цитотоксической сыворотки (сыворотки Богомольца) и развитие аутоиммунного тиреотоксикоза.

10.34. В чем сущность аллергических реакций III типа (иммунокомплексных) по классификации Кумбса и Джелла?

Антиген и антитело находятся в свободном состоянии (не фиксированы на поверхности клеток). Их взаимодействие происходит в крови и тканевой жидкости (рис. 30).

10.35. Как воспроизводят иммунокомплексные реакции в эксперименте?

При однократном введении животному большой дозы чужеродной сыворотки может развиваться *сывороточная болезнь*. Первые ее морфологические и клинические признаки появляются на 8-е сутки и достигают максимума на 12-14-е сутки после введения сыворотки.

В эксперименте можно моделировать и местный иммунокомплексный процесс — *феномен Артюса*. Кроликам подкожно с интервалами

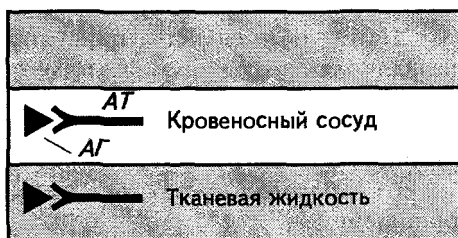


Рис.30. Аллергические реакции III типа

в 5 сут вводят лошадиную сыворотку. Начиная с 3-го введения появляется отек, который увеличивается после каждого последующего введения сыворотки. После 6-го введения возникает центральный геморрагический некроз.

10.36. Приведите примеры клинических форм иммунокомплексных реакций.

Имунокомплексные механизмы имеют значение в патогенезе следующих групп заболеваний.

I. *Заболевания, обусловленные экзогенными антигенами* (сывороточная болезнь, некоторые формы аллергии на лекарственные препараты, аллергический альвеолит).

II. *Аутоаллергические болезни* (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, узелковый периартериит, тиреоидит Хашимото).

III. *Инфекционные болезни* (гепатит В, стрептококковые инфекции).

10.37. Какие антигены и антитела принимают участие в развитии иммунокомплексных реакций?

Антигены, вызывающие развитие иммунокомплексных реакций, должны быть растворимыми.

Антитела — IgM, IgG₁, IgG₂, IgG₃ — преципитирующие. При взаимодействии с антигеном они образуют преципитаты и способны связывать комплемент.

10.38. Какими факторами определяются патогенные свойства циркулирующих иммунных комплексов?

Патогенные свойства циркулирующих иммунных комплексов определяются следующими факторами:

а) структурными и функциональными свойствами комплексов антиген-антитело, в частности размерами комплексов и структурой их решеток;

б) продолжительностью циркуляции иммунных комплексов в организме;

в) местом образования комплексов.

10.39. Какие существуют виды циркулирующих иммунных комплексов? Каково их значение в развитии аллергических реакций?

Виды иммунных комплексов:

а) *большие комплексы*, образующиеся в избытке антител. Они быстро удаляются из кровотока макрофагами, поэтому не оказывают патогенного действия;

б) *преципитированные, нерастворимые комплексы*, образующиеся в эквивалентных соотношениях антигена и антител. Как и предыдущие, они быстро удаляются из кровотока и поэтому повреждения не вызывают. Исключением являются случаи, когда такие комплексы образуются на фильтрующей мембране, например в клубочках почек;

в) *небольшие растворимые комплексы*, которые образуются в большом избытке антигена или в случае одновалентных антигенов. Такие комплексы циркулируют в организме длительное время, но обладают слабым повреждающим действием;

г) *растворимые комплексы промежуточной величины*. Они образуются в небольшом избытке антигена. Их средняя молекулярная масса составляет 900 тыс. — 1 млн дальтон. Именно эти комплексы являются причиной развития аллергических реакций III типа.

10.40. Какие условия способствуют развитию иммунокомплексных повреждений?

В норме элиминация (удаление) иммунных комплексов осуществляется при участии комплемента и макрофагов.

С учетом этого развитию иммунокомплексных повреждений способствуют: 1) нарушения системы комплемента; 2) функциональные дефекты системы мононуклеарных фагоцитов; 3) условия, при которых скорость образования иммунных комплексов значительно превышает скорость их элиминации.

10.41. Чем характеризуется патохимическая стадия иммунокомплексных реакций?

В патохимической стадии реакций III типа имеют значение две группы процессов.

I. *Активация биохимических систем плазмы крови*: а) системы комплемента; б) калликреин-кининовой системы; в) системы свертывания крови. Активация двух последних связана с повреждением иммунными комплексами сосудистой стенки, что приводит к активации фактора Хагемана (ф. XII).

II. *Освобождение активированными макрофагами*: а) лизосомальных ферментов; б) основных катионных белков; в) свободных радикалов и пероксидов.

10.42. Что происходит во время патофизиологической стадии аллергических реакций III типа?

1. *Местные изменения*. Иммунные комплексы откладываются на поверхности эндотелия, на базальных мембранах сосудов, в тканях. В результате активации комплемента и действия продуктов, секретируемых макрофагами, происходит повреждение клеток и развивается

воспаление (см. разд. 14). Чаще всего оно возникает в клубочках почек (гломерулонефрит), легких (альвеолит), сосудистой стенке (васкулит). Кроме того, образование преципитатов непосредственно в капиллярах вызывает первичные нарушения микроциркуляции и развитие некротических изменений в тканях.

2. *Общие изменения.* Активация биохимических систем крови может быть причиной диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) (см. разд.26). Кроме того, прикрепление иммунных комплексов через F_C -рецепторы к поверхности форменных элементов крови (нейтрофилов, тромбоцитов) вызывает поглощение и разрушение последних макрофагами. В результате развивается цитопения (лейкопения, тромбоцитопения).

10.43. В чем сущность аллергических реакций IV типа (гиперчувствительность замедленного типа) по классификации Кумбса и Джелла?

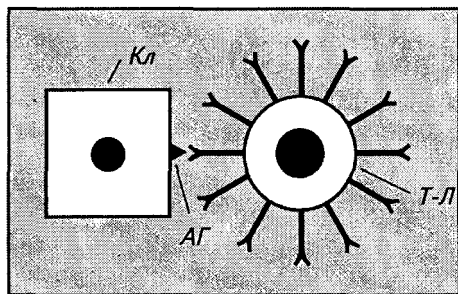


Рис.31. Аллергические реакции IV типа:
Кл — клетка; Т-Л — Т-лимфоцит

С клетками, несущими на своей поверхности антиген, взаимодействуют Т-лимфоциты, имеющие специфические к данному антигену рецепторы (рис. 31).

10.44. Как воспроизводят гиперчувствительность замедленного типа в эксперименте?

Гиперчувствительность замедленного типа можно моделировать: а) введением животным убитых вакцин или антигенных экстрактов бактериальных клеток вместе с адъювантом Фрейнда; б) введением внутрикожно минимальных доз антигена.

10.45. Приведите примеры клинических форм гиперчувствительности замедленного типа.

Туберкулиновая реакция, бактериальная аллергия, контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата, аутоаллергические болезни, реакции противоопухолевого иммунитета.

10.46. В чем сущность иммунологической стадии аллергических реакций IV типа?

Во время иммунологической стадии этого типа реакций происходит *сенсibilизация организма*, в основе которой — образование клона

Т-лимфоцитов, имеющих на своей поверхности специфические рецепторы к данному антигену.

Если образование таких «сенсibilизированных» Т-лимфоцитов происходит в самом организме, то говорят об активной сенсibilизации. Введение в организм готовых Т-лимфоцитов, имеющих специфические рецепторы к данному антигену, вызывает состояние пассивной сенсibilизации.

10.47. Какие биологически активные вещества выделяются во время патохимической стадии аллергических реакций IV типа?

Высокомолекулярные вещества белкового и гликопротеидного происхождения, продуцируемые Т-лимфоцитами, — л и м ф о к и н ы.

10.48. Как классифицируют лимфокины?

По механизму действия выделяют: 1) лимфокины, повреждающие клетки-мишени (цитотоксины); 2) лимфокины, вызывающие пролиферацию клеток (митогенные факторы); 3) лимфокины, влияющие на миграцию разных типов клеток (хемотаксины).

По характеру влияния на клетки-мишени лимфокины могут быть активирующими и угнетающими.

Клетками-мишенями для лимфокинов являются разные популяции лимфоцитов, макрофаги, гранулоциты, свои и чужеродные клетки тканей. Есть лимфокины, которые вызывают и общие реакции организма.

Примеры лимфокинов: интерлейкин-2, фактор переноса Лоуренса, фактор бласттрансформации, миграцию ингибирующий фактор (МИФ), фактор активации макрофагов (МАФ), интерферон.

10.49. Какие механизмы обеспечивают уничтожение антигеннесущих клеток в реакциях гиперчувствительности замедленного типа?

1. **Прямая цитотоксичность Т-киллеров** — уничтожение антигеннесущей клетки непосредственно Т-киллерами, имеющими на своей поверхности специфические рецепторы к антигенам этой клетки.

2. **Опосредованная лимфокинами цитотоксичность.** Обеспечивается лимфокинами-цитотоксинами: лимфоцитотоксинами, цитотоксическим фактором и др.

3. **Опосредованная макрофагами цитотоксичность.** Сенсibilизированные Т-лимфоциты выделяют лимфокины, которые активируют макрофаги (специфически армирующий фактор), вызывают их хемотаксис (фактор хемотаксиса, фактор активации макрофагов), задерживают фагоциты в очаге сосредоточения антигеннесущих клеток (миграцию ингибирующий фактор). Активированные макрофаги фагоцити-

руют обнаруженные иммунной системой чужеродные и свои измененные клетки (рис. 32).

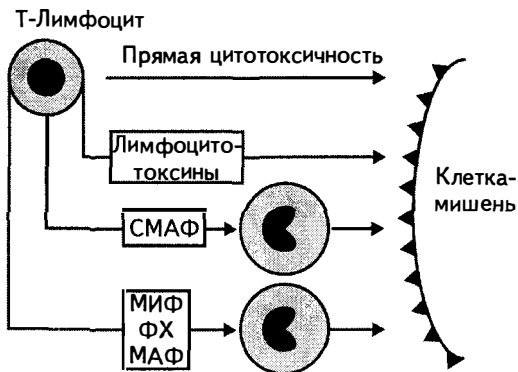


Рис.32. Факторы клеточной цитотоксичности: СМАФ — специфически макрофаг армирующий фактор; МИФ — миграцию ингибирующий фактор; ФХ — фактор хемотаксиса; МАФ — макрофаг активирующий фактор.

10.50. Что такое аутоаллергические реакции?

Аутоаллергические реакции — это реакции, причиной которых являются собственные антигены (эндоаллергены) (см. вопр. 10.5).

Их патогенез включает в себя механизмы развития аллергических реакций II и IV типов по классификации Кумбса и Джелла.

10.51. Какие механизмы лежат в основе развития аутоаллергии?

I. Механизмы, связанные с антигенами: 1) демаскирование естественных эндоаллергенов (нарушение целостности специализированных гистогематических барьеров); 2) образование приобретенных эндоаллергенов (действие факторов, изменяющих конформацию собственных белков).

II. Механизмы, связанные с иммунной системой: 1) отмена иммунологической толерантности к нормальным компонентам клеток (например, нарушения Т-супрессоров); 2) появление в результате мутации “запретных” клонов лимфоцитов, воспринимающих “свое” как “чужое”.

10.52. Что такое псевдоаллергические реакции? Приведите примеры.

Псевдоаллергические — это реакции, имеющие внешние клинические признаки аллергических, но не являющиеся таковыми,

поскольку в их основе лежат не иммунные механизмы (нет иммунологической стадии).

Реакции, подобные аллергии, вызывают химические факторы (либераторы гистамина), непосредственно действующие на тканевые базофилы и вызывающие их дегрануляцию; нарушения системы комплемента (дефицит ингибиторов его компонентов, неиммунная активация); нарушения метаболизма полиненасыщенных жирных кислот, в частности арахидоновой (аспириновая бронхиальная астма).

Примерами экспериментального воспроизведения псевдоаллергических реакций являются феномен Шварцмана (местная реакция) и феномен Санарелли (общая реакция).

Феномен Шварцмана вызывают введением в кожу животного фильтрата культуры возбудителя брюшного тифа. Через сутки фильтрат вводят внутривенно и на месте первичного введения наблюдают геморрагическое воспаление.

Феномен Санарелли воспроизводят при внутривенном введении нелетальной дозы эндотоксина холерных вибрионов, а через сутки — фильтрата культуры кишечной палочки. Развивается тяжелая общая реакция по типу шока.

10.53. Назовите основные принципы предупреждения и лечения аллергии.

I. *Предотвращение контакта* организма с аллергенами (этиологический принцип).

II. *Предупреждение сенсибилизации*, когда контакт организма с аллергеном неизбежен: создание иммунологической толерантности к данному антигену или состояния иммунологической супрессии, если первое невозможно.

III. *Десенсибилизация*. Одним из методов является введение антигена в сенсибилизированный организм небольшими дозами с целью постепенного связывания антител (метод Безредки).

IV. *Воздействие на патохимическую стадию* аллергических реакций: предупреждение образования и освобождения медиаторов аллергии, их инактивация (например, антигистаминными препаратами); блокада рецепторов к медиаторам аллергических реакций на клетках-мишенях.

V. *Воздействия на патофизиологическую стадию*. Они направлены на ликвидацию структурных и функциональных изменений, возникающих при аллергии. Это достигается применением противовоспалительных, спазмолитических, гипертензивных и других фармакологических средств.

11. ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ

11.1. Что такое повреждение клетки и какие существуют принципы его классификации?

Повреждение клетки — это типический патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, приводящие к нарушению структурной целостности клетки и ее функциональных способностей.

В зависимости от скорости развития и выраженности основных проявлений повреждение клетки может быть *острым* и *хроническим*, в зависимости от степени нарушения внутриклеточного гомеостаза — *обратимым* и *необратимым*, в зависимости от периода жизненного цикла, на который приходится действие повреждающего агента, — *митотическим* и *интерфазным*, в зависимости от инициирующих повреждение патогенетических механизмов — *наследственным* и *цитопатическим*.

11.2. Какие факторы могут вызывать повреждение клетки?

Непосредственное (первичное) повреждение клетки возникает в результате прямого действия на клетку факторов: 1) физической природы (механическое воздействие, высокая и низкая температуры, ионизирующее излучение и др.); 2) химического происхождения (кислоты, щелочи, низкомолекулярные органические соединения, ферменты и др.); 3) биологической природы (вирусы, бактерии, простейшие).

Опосредованное (вторичное) повреждение возникает как следствие первичных нарушений постоянства внутренней среды организма (гипоксия, ацидоз и алкалоз, гипер- и гипоосмия, гипогликемия и др.).

11.3. Какие признаки свидетельствуют о повреждении клетки?

О повреждении клетки свидетельствуют следующие признаки:

1. *Структурные*. Обнаруживаются с помощью гистологических и электронномикроскопических методов исследования и являются предметом изучения патологической анатомии.

2. *Функциональные*. К ним относят: нарушения электрофизиологических процессов (деполяризация плазматической мембраны, изменения свойств возбудимости и проводимости, развитие парабиоза); нарушения сократимости, экзо- и эндоцитоза; нарушения клеточного деления, межклеточных контактов и взаимодействий; изменения в восприятии клеткой нервных и гуморальных регуляторных влияний.

3. *Физико-химические*, которые включают нарушения со стороны клеточных коллоидов (уменьшение степени дисперсности коллоидов

цитоплазмы и ядра, повышение вязкости цитоплазмы, изменение сорбционных свойств по отношению к витальным красителям) и изменения водно-электролитного обмена (увеличение концентрации в цитоплазме ионов натрия и кальция и уменьшение концентрации ионов калия, отек клетки и отдельных ее органелл, накопление ионов водорода — ацидоз повреждения).

4. *Биохимические*: 1) уменьшение концентрации макроэргических соединений — креатинфосфата и АТФ — и увеличение концентрации продуктов их гидролитического расщепления — креатина, АДФ, АМФ, неорганического фосфата; 2) угнетение тканевого дыхания; 3) разобщение окисления и фосфорилирования; 4) активация гликолиза; 5) активация процессов протеолиза; 6) увеличение интенсивности процессов дезаминирования.

5. *Термодинамические*. Это декомпартаментализация, т.е. нарушение относительной обособленности внутриклеточных отсеков; конформационные изменения макромолекул, происходящие в направлении наиболее выгодного термодинамического состояния (денатурация); распад крупных, более сложных молекул на мелкие, менее сложные; выравнивание концентрационных градиентов как между клеточными отсеками, так и между клеткой и внеклеточной средой.

11.4. Чем принципиально отличаются два патогенетических варианта повреждения клетки: насильственный и цитопатический?

Насильственное повреждение развивается при действии на исходно здоровую клетку физических, химических и биологических факторов, интенсивность которых превышает обычные возмущающие воздействия, к которым клетка адаптирована.

Цитопатический вариант возникает в результате первичного нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клетки. В этом случае факторами, запускающими патогенетические механизмы повреждения, являются естественные для данной клетки возмущающие стимулы, которые в этих условиях становятся повреждающими. К цитопатическому варианту относятся все виды повреждения клетки, вызываемые отсутствием каких-либо необходимых ей компонентов (при гипоксии, голодании, гипо- и авитаминозах, антиоксидантной недостаточности, генетических дефектах, нервно-трофическое и др.).

11.5. Какие изменения на молекулярном уровне имеют большое значение в патогенезе повреждения клетки?

Можно выделить 6 групп молекулярных механизмов, играющих важную роль в патогенезе повреждения клеток: *липидные* (пероксидное

окисление липидов, активация мембранных фосфолипаз, детергентное действие свободных жирных кислот), *кальциевые, электролитно-осмотические, ацидотические, протеиновые и нуклеиновые.*

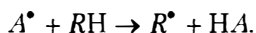
11.6. В чем сущность пероксидного окисления липидов?

Пероксидным окислением липидов (ПОЛ) называется свободнорадикальное окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов клеточных мембран.

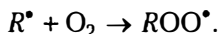
Инициаторами ПОЛ являются свободные радикалы, среди которых наибольшее значение имеют: $\cdot\text{O}_2^-$ ($\text{HO}_2\cdot$) — супероксидный радикал; $\text{OH}\cdot$ — гидроксильный радикал; $\text{H}\cdot$ — водородный радикал; $\cdot\text{O}_2$ — синглетный (возбужденный) кислород.

11.7. Какие реакции лежат в основе инициации пероксидного окисления липидов?

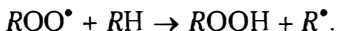
Появившийся в клетке первичный свободный радикал ($A\cdot$) взаимодействует с молекулой ненасыщенной жирной кислоты (RH), в результате чего образуется свободный радикал этой кислоты ($R\cdot$) и молекулярный продукт реакции (HA):



Образовавшийся свободный радикал жирной кислоты взаимодействует с молекулярным кислородом, всегда содержащимся в клетке, в результате чего появляется пероксидный радикал этой кислоты ($\text{ROO}\cdot$):



Пероксидный радикал, в свою очередь, вступает во взаимодействие с находящейся рядом новой молекулой ненасыщенной жирной кислоты. В ходе этой реакции образуется гидропероксид (ROOH) и новый свободный радикал:



Следует отметить две важные особенности ПОЛ. Первая состоит в том, что реакции ПОЛ имеют *цепной характер*. Это означает, что в ходе реакций ПОЛ не происходит уничтожение свободных радикалов и в процесс вовлекаются все новые и новые молекулы ненасыщенных жирных кислот.

Вторая особенность — это *разветвленный характер* ПОЛ. Другими словами, в реакциях ПОЛ в возрастающем количестве появ-

ляются свободные радикалы, источником которых являются сами промежуточные продукты ПОЛ. Примером может служить образование свободных радикалов из гидропероксидов липидов при их взаимодействии с имеющимися в клетке металлами переменной валентности:



Ввиду того, что в ходе многих нормально протекающих биохимических реакций образуется небольшое количество свободных радикалов, в клетке существует постоянная опасность активации ПОЛ. Однако в естественных условиях этого не происходит, поскольку клетка располагает механизмами антиоксидантной защиты, благодаря которым достигается инактивация свободных радикалов, ограничение и торможение ПОЛ.

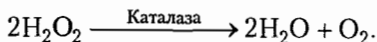
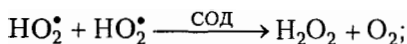
11.8. Какими антиоксидантными системами располагают клетки?

I. Ферментные антиоксидантные системы:

1. Супероксиддисмутазная.

Компоненты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза.

Назначение: инактивация супероксидных радикалов ($\text{HO}_2^{\bullet}$):

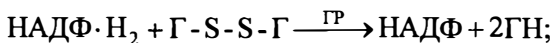
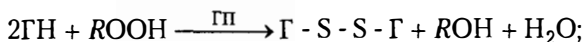


Нарушения: приобретенные расстройства синтеза ферментов, дефицит меди и железа.

2. Глутатионовая.

Компоненты: глутатион (Г), глутатионпероксидаза (ГП), глутатионредуктаза (ГР), НАДФ·Н₂.

Назначение: инактивация и разрушение гидропероксидов липидов:



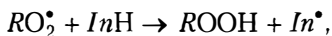
Нарушения: наследственно обусловленные и приобретенные нарушения синтеза ферментов, дефицит селена, нарушения пентозного цикла (уменьшение образования НАДФ·Н₂).

II. Неферментные антиоксиданты:

1. "Истинные" антиоксиданты.

Компоненты: токоферолы, убихиноны, нафтохиноны, флавоноиды, стероидные гормоны, биогенные амины.

Назначение: инактивация свободных радикалов жирных кислот:



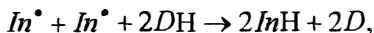
где In — антиоксидант; $In^{\bullet}$ — свободный радикал этого антиоксиданта, обладающий низкой реакционной способностью.

Нарушения: гиповитаминоз Е, нарушение регенерации "истинных" антиоксидантов.

2. Вспомогательные антиоксиданты.

Компоненты: аскорбиновая кислота, серосодержащие соединения — глутатион, цистин, цистеин.

Назначение: регенерация "истинных" антиоксидантов:



где DH — восстановленная, D — окисленная форма вспомогательного антиоксиданта.

Нарушения: гиповитаминоз С, нарушения пентозного цикла, дефицит серосодержащих соединений.

11.9. В каких случаях происходит активация ПОЛ?

Активация ПОЛ происходит:

1) при избыточном образовании первичных свободных радикалов (ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, гипероксия, отравление четыреххлористым углеродом, гипервитаминоз D и др.);

2) при нарушении функционирования антиоксидантных систем (недостаточность ферментов — супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза; дефицит меди, железа, селена; гиповитаминозы Е, С; нарушения пентозного цикла).

11.10. Какие механизмы лежат в основе нарушений барьерных функций клеточных мембран при активации ПОЛ?

I. Ионофорный механизм обусловлен появлением в клетке веществ, обладающих свойствами ионофоров, т.е. соединений, способных облегчать диффузию ионов через мембрану благодаря образованию комплексов иона и ионофора, проходящих через ее слои. В процессе

активации ПОЛ среди промежуточных продуктов его реакций появляются вещества-ионофоры по отношению к ионам кальция и водорода. В результате этого повышается проницаемость клеточных мембран к этим ионам.

II. Механизм электрического пробоя связан с существованием на многих мембранах (плазматической, внутренней митохондриальной) разности потенциалов. В результате появления гидрофильных продуктов ПОЛ нарушаются электроизолирующие свойства гидрофобного слоя клеточных мембран, что приводит к электрическому пробое мембраны, т.е. к электромеханическому ее разрыву с образованием новых трансмембранных каналов ионной проводимости.

11.11. Как нарушается матричная функция мембран в процессе активации ПОЛ?

Сущность *матричной функции* липидного бислоя мембран состоит в том, что в нем вмонтированы мембранные ферменты и некоторые специализированные белки.

В процессе ПОЛ нарушается активность мембранных ферментов, поскольку изменяется их липидное микроокружение, которое во многом определяет свойства белковых молекул. Кроме того, в ходе реакций ПОЛ происходит образование "сшивок" между молекулами белков и фосфолипидов, а также окисление сульфгидрильных групп активных центров, что приводит к необратимой инактивации ферментов.

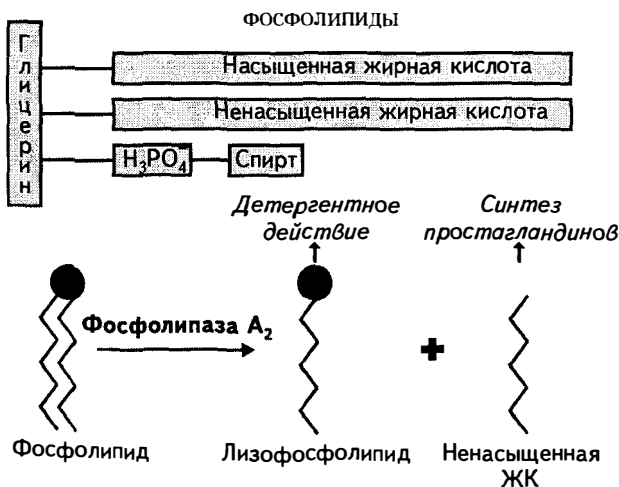


Рис.33. Образование лизофосфолипидов

11.12. Каким образом повышение активности фосфолипаз способствует повреждению клеточных мембран?

В патогенезе повреждения клетки большое значение имеет чрезмерная активация *фосфолипазы* A_2 — фермента, осуществляющего гидролитическое отщепление ненасыщенных жирных кислот от молекул фосфолипидов клеточных мембран (рис. 33). В результате этого образуются *лизофосфолипиды*, молекулы которых имеют лишь один жирнокислотный “хвост”, в связи с чем обладают способностью к мицеллообразованию и являются очень сильными детергентами (рис. 34). С детергентным действием лизофосфолипидов и связано повреждение клеточных мембран в условиях чрезмерной активации фосфолипазы A_2 , вызываемой, как правило, высокими концентрациями ионов кальция в цитоплазме клетки.

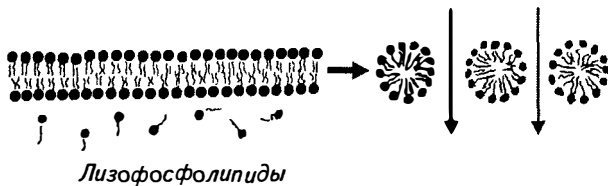


Рис.34. Детергентное действие лизофосфолипидов

11.13. При каких условиях возникает опасность детергентного действия свободных жирных кислот на клеточные мембраны?

Детергентное действие свободных жирных кислот (СЖК) проявляется при увеличении их содержания в клетке, что может быть обусловлено (рис. 35):

а) усиленным поступлением СЖК в клетку при гиперлипидемии (например, активация липолиза в жировой ткани при стрессе, сахарном диабете);

б) освобождением СЖК в лизосомах из триглицеридной части липопротеидов, поступивших в клетку из плазмы крови (например, гиперлипидемии при атеросклерозе);

в) освобождением СЖК из фосфолипидов мембран под действием мембранных фосфолипаз;

г) нарушениями использования СЖК в качестве источника энергии (уменьшение активности ферментов β -окисления и цикла Кребса, например, при гипоксии).

Для того чтобы предотвратить повреждающее действие избытка жирных кислот, клетка располагает системой ферментов, которые пе-

реводят свободные жирные кислоты в форму триглицеридов. При этом наблюдается не свойственное в норме отложение триглицеридов в клетке в виде жировых капель, т.е. возникает жировая дистрофия клетки.

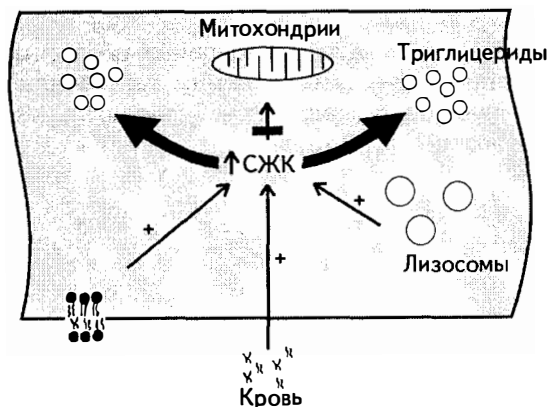


Рис.35. Причины накопления свободных жирных кислот (СЖК) в клетке

11.14. В каких случаях ионы кальция вовлекаются в патогенез повреждения клетки? С какими эффектами этих ионов связано их участие в повреждении клеточных структур?

Повреждение клеточных структур может быть обусловлено стойким повышением концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме клетки. Такая ситуация возникает либо в результате избыточного поступления ионов Ca^{2+} в цитоплазму (гиперкальциемия, повышение проницаемости плазматической мембраны), либо в результате нарушения механизмов, обеспечивающих удаление ионов Ca^{2+} из цитоплазмы (нарушения Са-насосов, Na-Са-обменного механизма, Са-аккумулирующей функции митохондрий).

Повышение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме вызывает: а) контрактуру фибриллярных структур клетки (миофибрилл, элементов цитоскелета); б) активацию фосфолипазы A_2 ; в) разобщение процессов окисления и фосфорилирования.

11.15. Чем могут быть обусловлены сдвиги в содержании ионов натрия и калия в клетке и какова роль таких сдвигов в патогенезе клеточного повреждения?

Выравнивание концентраций ионов Na^+ и K^+ по обе стороны плазматической мембраны (увеличение содержания Na^+ и уменьшение

содержания K^+ в цитоплазме) в своей основе может иметь два механизма: 1) усиленную диффузию ионов через плазматическую мембрану по существующему концентрационному и электрическому градиенту и 2) нарушение механизмов активного транспорта Na^+ и K^+ (Na-K-насоса).

Первый механизм реализуется в условиях общих нарушений водно-электролитного обмена (гипернатриемия, гипокалиемия) и нарушения барьерной функции плазматической мембраны (повышение ее ионной проницаемости).

Расстройства функции Na-K-насоса могут быть обусловлены дефицитом АТФ в клетке, увеличением содержания холестерина в липидном бислое мембраны (например, при атеросклерозе), действием целого ряда специфических ингибиторов Na-K-АТФ-азы (например, строфантина).

Сдвиги в содержании ионов Na^+ и K^+ вызывают: а) потерю клеткой электрического мембранного потенциала (потенциала покоя); б) отек клетки; в) осмотическое растяжение клеточных мембран, что сопровождается повышением их проницаемости.

11.16. Чем может быть обусловлено развитие внутриклеточного ацидоза и какие изменения в клетке могут быть с ним связаны?

К развитию внутриклеточного ацидоза могут приводить:

1) избыточное поступление ионов H^+ в клетку из внеклеточной среды (декомпенсированный газовый или негазовый ацидоз);

2) избыточное образование кислых продуктов в самой клетке при активации гликолиза (молочная кислота), нарушениях цикла Кребса (три- и дикарбоновые кислоты), гидролитическом расщеплении фосфолипидов клеточных мембран (свободные жирные кислоты, фосфорная кислота) и др.;

3) нарушение связывания свободных ионов H^+ в результате недостаточности буферных систем клетки;

4) нарушения выведения ионов H^+ из клетки при расстройствах Na-H-обменного механизма, а также в условиях нарушенного местного кровообращения в ткани.

Внутриклеточный ацидоз вызывает: а) изменение конформации белковых молекул с нарушением их ферментативных, сократительных и других свойств; б) повышение проницаемости клеточных мембран; в) активацию лизосомальных гидролитических ферментов.

11.17. Какие изменения белковых молекул имеют значение в патогенезе повреждения клетки?

Белковые (протеиновые) механизмы повреждения клетки включа-

ют в себя: 1) *ингибирование ферментов* (обратимое и необратимое); 2) *денатурацию*, т.е. нарушение нативного строения белковых молекул в результате обусловленных разрывом ковалентных связей изменений вторичной и третичной структур белка; 3) *протеолиз*, осуществляющийся под действием лизосомальных протеолитических ферментов (катепсинов) и Са-активируемых протеаз. В результате протеолиза могут появляться пептиды, обладающие свойствами физиологически активных веществ. С выходом последних из поврежденных клеток может быть связано развитие как местных, так и общих реакций организма (воспаление, лихорадка).

11.18. Какие нарушения функционирования генетического аппарата клетки могут приводить к ее повреждению?

Основу повреждения клетки могут составлять так называемые *нуклеиновые механизмы*, обусловленные нарушениями процессов:

1) *репликации ДНК* (денатурация ДНК, повреждение ДНК-репликационной ферментной системы, дефицит трифосфонуклеотидов — АТФ, ГТФ, ТТФ и ЦТФ);

2) *транскрипции* (мутационные дефекты генной матрицы, ингибирование ДНК-зависимой РНК-полимеразы антибиотиками и токсинами, нарушения посттранскрипционной модификации информационной РНК: неприсоединение “кэпа” к головному концу молекулы, нарушение образования поли-А-хвоста, расстройства сплайсинга);

3) *трансляции* (дефицит или качественные изменения информационной, рибосомальной или транспортной РНК, а также рибосомальных ферментов и неферментных белков; дефицит свободных аминокислот и АТФ; ингибирование процесса антибиотиками и микробными токсинами).

11.19. Какие существуют универсальные механизмы повышения проницаемости клеточных мембран при повреждении клетки?

Повышение проницаемости клеточных мембран может быть обусловлено: 1) активацией пероксидного окисления липидов; 2) активацией фосфолипаз; 3) осмотическим растяжением мембран; 4) адсорбцией белков (полиэлектролитов) на мембране; 5) изменениями фазового состояния мембранных липидов (ацидоз, изменения температуры).

11.20. Какие нарушения возникают в клетке в результате повреждения отдельных ее органоидов (плазматической мембраны, митохондрий, эндоплазматического ретикулума, лизосом)?

Нарушение барьерной функции *плазматической мембраны* приводит к выравниванию существующих в норме концентрационных гра-

диентов веществ: в клетку поступают ионы Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , а выходят ионы K^+ , Mg^{2+} , неорганического фосфата, низко- и высокомолекулярные органические соединения (АМФ, АДФ, промежуточные продукты клеточного обмена, белки-ферменты). С повреждениями белков и гликопротеидных комплексов, встроенных в плазматическую мембрану, связаны нарушения систем активного транспорта веществ (Na-K -, Ca -насосов; Na-Ca - и Na-H -обменных механизмов); изменения специфических ионных каналов (Na -, K -, Ca -каналов); нарушения клеточных рецепторов, воспринимающих внешние регуляторные сигналы (α - и β -адренорецепторов, m - и p -холинорецепторов и др.); нарушение межклеточных взаимодействий; изменения антигенных свойств клетки.

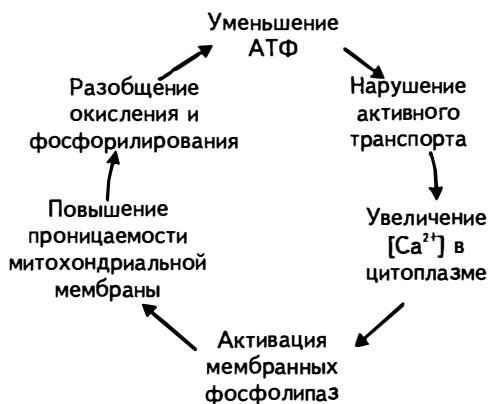


Рис.36. Роль дефицита АТФ в повреждении клетки

биосинтеза белка в клетке. В результате повреждения гладкого эндоплазматического ретикулума и его ферментных систем страдают процессы детоксикации, микросомального окисления и др. В некоторых клетках, например мышечных, нарушается способность эндоплазматического (саркоплазматического) ретикулума депонировать ионы Ca^{2+} , что способствует реализации так называемых кальциевых механизмов повреждения клетки.

Повышение проницаемости *лизосомальных* мембран приводит к выходу в цитоплазму гидролитических ферментов, активация которых в конечном итоге вызывает необратимые изменения клетки — ее аутолиз.

11.21. Какие существуют механизмы гибели клеток? Что такое апоптоз?

Различают два механизма гибели клеток.

1. *Некробиотическая гибель* наступает под влиянием неблагоприятных внешних воздействий и сопровождается нарушением образования энергии. Следствием этого являются изменения в цитоплазме, разрыв лизосом с выделением активированных гидролитических ферментов, которые вызывают к расщеплению и фрагментацию компонентов клетки (ядра, плазматической мембраны и др.), развитие аутолиза.

2. *Апоптоз* является активным энергозависимым процессом. При этом вначале, за счет активации нуклеаз, происходит пикноз и фрагментация ядра с последующим выбросом его из клетки и вторичным отмиранием цитоплазмы. Апоптоз наблюдается при терминальной дифференцировке клеток, лучевом поражении, хронической гипоксии, действии Т-лимфоцитов-киллеров. Он связан с генетически детерминированной программой гибели клеток.

11.22. Какими защитно-компенсаторными механизмами располагает поврежденная клетка?

Все многообразие защитно-компенсаторных реакций клетки в ответ на ее повреждение можно условно разделить на две группы.

I. Реакции, направленные на восстановление нарушенного внутриклеточного гомеостаза: а) активация механизмов активного транспорта веществ (Na-K-, Ca-насосов; Na-Ca-, Na-H-обменных механизмов, микровезикулярного транспорта); б) усиление регенерации антиоксидантов; в) связывание свободных жирных кислот (синтез триглицеридов); г) активация синтеза белков, нуклеиновых кислот, фосфолипидов и др.

Непременным условием реализации этих механизмов является достаточное энергообеспечение клетки. Это достигается повышением интенсивности энергетического обмена (активация гликолиза, клеточного дыхания, пентозного цикла) и перераспределением имеющихся в клетке энергетических ресурсов.

II. Реакции, направленные на создание функционального покоя поврежденной клетки. Их цель состоит в том, чтобы устранить возможные дополнительные сдвиги внутриклеточного гомеостаза при действии физиологических возмущающих факторов (стабилизация повреждения) и свести к минимуму энергетические затраты на выполнение специфических функций клетки.

К таким реакциям можно отнести: а) образование клеткой простагландинов и блокада ими β -адренорецепторов (рис. 37); б) ингибирование аденилатциклазы и повышение активности фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ; в) образование аденозина — естественного блокатора Ca-каналов и др.

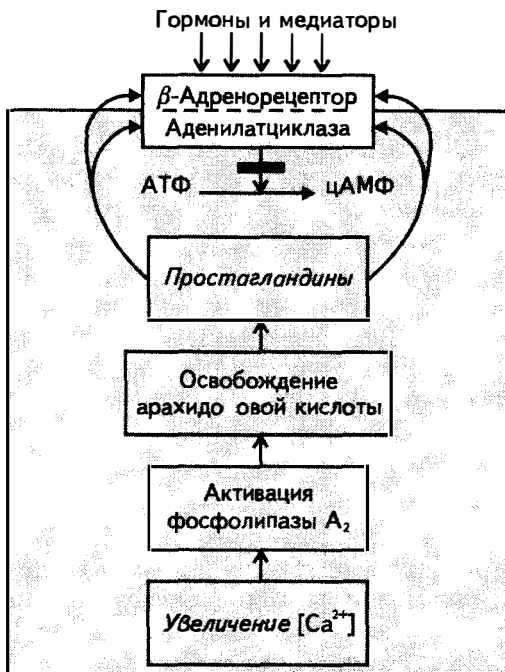


Рис.37. Защитная роль простагландинов при повреждении клетки

11.23. Какие существуют подходы к патогенетическому лечению поврежденных клеток?

Основными принципами воздействия на поврежденные клетки являются:

1) ограничение и подавление молекулярных механизмов повреждения (блокада Са-каналов, применение антиоксидантов, ингибиторов фосфолипазы A_2 и протеаз, активация биосинтеза белка и др.);

2) создание функционального покоя (охранительный режим, диета, блокада клеточных рецепторов и др.);

3) энергетическое и пластическое обеспечение гомеостатических механизмов клетки (воздействие на периферическое кровообращение и микроциркуляцию с целью улучшения доставки кислорода и питательных веществ к поврежденным клеткам, введение энергетических и пластических субстратов).

12. ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

12.1. Что такое экстремальные состояния?

Экстремальные — это состояния организма, характеризующиеся чрезмерным напряжением или истощением приспособительных механизмов. Экстремальные состояния могут развиваться первично при воздействии на организм разнообразных чрезвычайных раздражителей (например, травм, экзогенных интоксикаций, резких колебаний температуры воздуха и концентрации кислорода) или явиться результатом неблагоприятного течения имеющегося заболевания (например, недостаточности кровообращения, дыхательной, почечной или печеночной недостаточности, анемии и др.).

Наиболее важными и часто встречающимися экстремальными состояниями являются *шок, коллапс, кома*.

12.2. Что такое шок?

Шок — это тяжелый патологический процесс, сопровождающийся его истощением жизненно важных функций организма и приводящий его на грань жизни и смерти из-за критического уменьшения капиллярного кровообращения в пораженных органах.

12.3. Назовите основные виды шока.

В зависимости от **причин возникновения** выделяют следующие виды шока: травматический, геморрагический (см. разд.26), ожоговый (см. разд.5), турникетный (развивается после снятия жгута спустя четыре часа и более после наложения), ангидремический (см. разд.23), кардиогенный (см. разд.27), панкреатический (см. разд.30), анафилактический (см. разд.10), септический, инфекционно-токсический и др.

В зависимости от **первичных механизмов**, лежащих в основе патогенеза шока, выделяют: 1) *гиповолемический шок* (геморрагический, ангидремический); 2) *шок, связанный с нарушениями насосной функции сердца* (кардиогенный); 3) *сосудистые формы шока* (анафилактический, панкреатический); 4) *болевого шока*, при котором нарушается центральная регуляция кровообращения (травматический, ожоговый).

12.4. Какие механизмы лежат в основе нарушений общей гемодинамики и микроциркуляции при шоке?

Независимо от причин возникновения шок проявляется комплексом нарушений гемодинамики, для которого характерны уменьшение артериального давления, минутного объема сердца, венозного возврата к сердцу, объема циркулирующей крови, объемной скорости органного кровотока; нарушение реологических свойств крови (агрегация форменных элементов, повышение вязкости крови). Комплекс указанных

нарушений может быть обозначен как *острая недостаточность кровообращения*.

В соответствии с законами гемодинамики первичное нарушение одних ее показателей при любой разновидности шока ведет вторично к нарушениям всех остальных.

В основе развития расстройств кровообращения при шоке могут лежать следующие механизмы.

I. Уменьшение объема циркулирующей крови: 1) кровопотеря (геморрагический шок); 2) потеря плазмы крови при обширном экссудативном воспалении (ожоговый шок); 3) выход жидкости из кровеносных сосудов в ткани при генерализованном повышении проницаемости сосудов (анафилактический шок); 4) обезвоживание (ангидремический шок); 5) перераспределение крови в сосудистом русле (тромбоз и эмболия магистральных вен).

II. Уменьшение минутного объема сердца: 1) нарушение сократительной функции сердца (инфаркт миокарда); 2) тампонада сердца (разрыв сердца, экссудативный перикардит); 3) аритмии (фибрилляция желудочков).

III. Уменьшение общего периферического сопротивления — генерализованное расширение сосудов: 1) падение нейрогенного тонуса артериол (болевые формы шока); 2) уменьшение базального тонуса сосудов под действием биологически активных веществ (анафилактический, панкреатический шок) или токсических продуктов (травматический, турникетный, инфекционно-токсический шок).

IV. Нарушения реологических свойств крови: 1) синдром внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови (панкреатический шок); 2) агрегация форменных элементов крови (септический, инфекционно-токсический шок); 3) сгущение крови — гемоконцентрация (ангидремический шок).

12.5. Чем определяются тяжелые последствия шока?

Возникающие при шоке расстройства общей гемодинамики и микроциркуляции опасны прежде всего нарушениями кровообращения: а) *мозгового*; б) *венозного*; в) *почечного*. Результатом указанных расстройств является прогрессирующее нарушение центральной регуляции жизненно важных функций, вплоть до развития комы; возникновение явлений острой сердечно-сосудистой и почечной недостаточности. Появляющиеся при этом патогенные факторы — *гипоксия, ацидоз и интоксикация* — ведут к генерализованному и необратимому повреждению клеток.

12.6. Объясните патогенез травматического шока.

Травматический шок развивается вследствие обширных повреж-

дений тканей. В его клинике различают две стадии: возбуждения (эректильную) и торможения (торпидную).

Стадия возбуждения кратковременна, для нее характерно состояние возбуждения центральной нервной системы, возникающее в результате поступления большого количества болевых импульсов из поврежденных тканей. Развивается болевой стресс, который проявляется усилением функций системы кровообращения, дыхания, некоторых эндокринных желез (аденогипофиза, мозгового и коркового вещества надпочечников, нейросекреторных ядер гипоталамуса) с высвобождением в кровь избыточного количества кортикотропина, адреналина, норадреналина, вазопрессина (см. разд.33).

Стадия торможения более продолжительна (от нескольких часов до суток) и характеризуется развитием в центральной нервной системе тормозных процессов. Генерализованное торможение захватывает и центры жизненно важных функций (кровообращения, дыхания), они нарушаются, вследствие чего развивается кислородное голодание. Гипоксия, в свою очередь, усугубляет нарушения в сердечно-сосудистом и дыхательном центрах. Расстройства гемодинамики и внешнего дыхания прогрессируют — “порочный круг” замыкается.

Кроме нервно-рефлекторных механизмов в возникновении и развитии травматического шока определенную роль играет также токсемия, обусловленная всасыванием в кровь продуктов распада нежизнеспособных тканей. В последнее время особое значение придают так называемому ишемическому токсину.

Участие токсических продуктов в патогенезе травматического шока доказывается опытами с “перекрестным кровообращением”, когда после воспроизведения шока у одного животного его явления возникают у второго, интактного, связанного с первым общим кровообращением.

12.7. Что такое коллапс?

Коллапс — это быстроразвивающаяся сосудистая недостаточность, характеризующаяся в первую очередь падением сосудистого тонуса, а также острым уменьшением объема циркулирующей крови. При этом происходит уменьшение притока венозной крови к сердцу, снижение сердечного выброса, падение артериального и венозного давления, нарушаются перфузия тканей и обмен веществ, наступает гипоксия головного мозга, угнетаются жизненно важные функции организма.

12.8. Что такое краш-синдром?

Краш-синдром (синдром длительного раздавливания) — это патологический процесс, развивающийся у пострадавших в результате

длительного (4–8 ч и более) раздавливания мягких тканей конечностей обломками разрушенных зданий, сооружений, глыбами грунта при обвалах в шахтах и др.

В течении краш-синдрома различают три периода: 1) *ранний* (до 3-х сут) с преобладанием явлений шока; 2) *промежуточный* (с 3-х до 12-х сут) с преобладанием острой почечной недостаточности; 3) *поздний* (с 8–12-х сут до 1–2 мес), или период выздоровления, с преобладанием местных симптомов.

В развитии краш-синдрома большое значение имеют три патогенетических фактора: а) *болевое раздражение*; б) *травматическая токсемия*, обусловленная всасыванием токсических продуктов аутолиза тканей из очага поражения; в) *плазмо- и кровопотеря*, связанные с отеком и кровоизлияниями в зоне раздавленных или длительно ишемизированных тканей.

12.9. Что такое кома?

Кома — это патологическое состояние, характеризующееся глубоким угнетением функций центральной нервной системы и проявляющееся потерей сознания, отсутствием рефлексов на внешние раздражители и расстройствами регуляции жизненно важных функций организма.

12.10. Как классифицируют коматозные состояния?

В зависимости от этиологии различают *экзогенные* и *эндогенные* комы.

1. Экзогенные комы возникают вследствие действия патогенных факторов внешней среды или в результате дефицита факторов, необходимых для существования организма. Примерами экзогенных ком являются травматическая (возникает при повреждении головного мозга), гипоксическая, гипер- и гипотермическая, экзотоксическая, алиментарно-дистрофическая (возникает при тяжелом голодании).

2. Эндогенные комы развиваются вследствие нарушений деятельности функциональных систем организма. Так, при расстройствах функции системы кровообращения может возникать апopleксическая кома, системы крови — гемолитическая, выделительной системы — уремическая, печени — печеночная, эндокринной системы — диабетическая, гипогликемическая, гипокортикоидная, тиреотоксическая и другие виды комы.

12.11. Какие механизмы лежат в основе патогенеза коматозных состояний?

1. Энергодефицитный механизм. Нарушение синтеза АТФ в нейронах центральной нервной системы приводит к генерализованному

нарушению их функций. Указанный механизм является ведущим в развитии гипоксической, апоплексической, респираторной, гемолитической, гипогликемической, алиментарно-дистрофической, экзотоксической ком.

2. Нарушения синаптической передачи в центральной нервной системе. Могут быть связаны с: а) нарушением синтеза, транспорта, депонирования и секреции нейромедиаторов; б) вытеснением нейромедиаторов так называемыми псевдомедиаторами (ложными медиаторами); в) чрезмерной активацией тормозных постсинаптических рецепторов; г) блокадой возбуждающих постсинаптических рецепторов. Рассматриваемый механизм имеет большое значение в развитии печеночной, уремической и экзотоксической ком.

3. Общие водно-электролитные нарушения. Имеют значение изменения осмотического давления крови и нарушения баланса электролитов в организме. Этот механизм является ведущим в развитии гиперосмолярной диабетической комы, гипертермической, гипокортикоидной и гипопаратиреоидной ком.

4. Нарушения кислотно-основного состояния. Лежат в основе возникновения ацидотической диабетической, лактацидемической, хлоргидропенической и некоторых других ком.

5. Повышение внутричерепного давления. Этот механизм включается при первичных поражениях головного мозга. Он является основным в патогенезе комы при менингитах и энцефалитах, а также травматической комы при черепно-мозговых травмах.

13. МЕСТНЫЕ РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ. НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

13.1. Назовите основные формы местных расстройств кровообращения.

Артериальная гиперемия, венозная гиперемия, ишемия, стаз, тромбоз, эмболия.

13.2. Что такое артериальная гиперемия?

Артериальная гиперемия — это увеличение кровенаполнения органа или ткани за счет избыточного поступления крови по артериальным сосудам.

13.3. Какие функциональные изменения и клинические признаки характеризуют артериальную гиперемию?

При *артериальной гиперемии* наблюдаются расширение мелких артерий, артериол, вен и капилляров; ускорение кровотока в них, пульсация мелких артерий и капилляров, увеличение числа видимых глазом сосудов, увеличение давления в артериолах, капиллярах и венах. В результате указанных изменений появляется разлитая краснота, повышается местная температура, увеличивается объем гиперемированного участка, повышается тургор ткани, усиливаются обмен веществ и функция органа.

13.4. Какие факторы могут быть причиной артериальной гиперемии? Что подразумевают под физиологической и патологической артериальной гиперемией?

Причиной артериальной гиперемии могут быть влияние физических, химических и биологических факторов внешней среды; увеличение нагрузки на орган или участок ткани; психогенные воздействия.

Физиологической называют артериальную гиперемию, которая возникает под действием обычных физиологических раздражителей (увеличение нагрузки на орган, психогенные воздействия). Основными ее разновидностями являются рабочая и реактивная гиперемия.

Рабочая гиперемия — это увеличение кровотока в органе во время усиления его функции (увеличение веночного кровотока при усилении работы сердца, гиперемия слюнных желез при приеме пищи и др.).

Реактивная гиперемия представляет собой увеличение кровотока после его кратковременного ограничения. Развивается обычно в почках, головном мозге, коже, кишках, мышцах.

Патологическая артериальная гиперемия возникает под действием необычных (патологических) раздражителей или в результате повышения чувствительности сосудов к обычным воздействиям. Она сопровождается развитием таких патологических процессов, как воспаление, аллергия, ожоги, лихорадка. Ее клиническими примерами могут быть инфекционная или аллергическая сыпь, покраснение лица при многих инфекционных болезнях (корь, скарлатина, сыпной тиф), покраснение половины лица при невралгии тройничного нерва и т.д.

13.5. Назовите основные механизмы развития патологической артериальной гиперемии.

Различают два механизма: нейрогенный и связанный с действием местных химических (метаболических) факторов.

Нейрогенная артериальная гиперемия в зависимости от конкретных механизмов ее развития может быть *нейротонического* и *нейропаралитического* типов.

Гиперемию, связанную с действием местных гуморальных факторов, иногда называют *миопаралитической*, подчеркивая тем самым первичность нарушений сократительных свойств гладких мышц сосудов под влиянием химических агентов.

13.6. В чем сущность нейротонического механизма развития артериальной гиперемии?

Нейротонический тип артериальной гиперемии развивается при увеличении импульсации по сосудорасширяющим нервам (вазодилаторам). К последним относятся парасимпатические нервы и симпатические холинергические нервы, медиатором которых является ацетилхолин.

В эксперименте на животных этот тип артериальной гиперемии воспроизводят путем раздражения сосудорасширяющих нервов. Так, раздражение *chorda tympani* (ветвь *pnfacialis*) вызывает артериальную гиперемию и усиление секреции поднижнечелюстной слюнной железы (опыт К.Бернара).

В клинике нейротоническая гиперемия возникает чаще всего рефлекторно в связи с раздражением экстеро- и интерорецепторов, а также при раздражении сосудорасширяющих нервов и их центров. Этим, в частности, объясняется покраснение лица и шеи при патологических процессах во внутренних органах (яичниках, сердце, печени).

13.7. Объясните нейропаралитический механизм развития артериальной гиперемии.

Нейропаралитическая артериальная гиперемия развивается при прекращении импульсации по симпатическим адренергическим нер-

вам, обладающим сосудосуживающим действием. В эксперименте на животных моделируется с помощью хирургических вмешательств и фармакологических методов. Часто применяется перерезка симпатических адренергических волокон и нервов. Так, при перерезании симпатических волокон седалищного нерва наблюдается расширение сосудов лапки лягушки (опыт А.Вальтера), а при удалении шейного узла симпатического ствола отмечается покраснение и повышение температуры уха кролика на стороне операции (опыт К.Бернара).

К фармакологическим методам воспроизведения артериальной гиперемии нейропаралитического типа относятся блокада передачи нервных импульсов в симпатических узлах с помощью ганглиоблокаторов, нарушение образования, депонирования и выделения катехоламинов окончаниями симпатических нервов (применение симпатолитиков), блокада α -адренорецепторов сосудистых гладких мышц с помощью соответствующих адреноблокаторов.

13.8. Какие гуморальные факторы могут вызывать развитие артериальной гиперемии?

Артериальная гиперемия миопаралитического типа может развиваться под действием трех групп гуморальных факторов: 1) *неорганических ионов* (калия, водорода) и *дефицита кислорода*; 2) *метаболитов* (молочной кислоты, органических кислот цикла Кребса, АДФ, АМФ, аденозина); 3) *биологически активных веществ* (гистамина, серотонина, кининов, простагландинов).

Указанные факторы вызывают расширение сосудов, действуя либо непосредственно на гладкие мышцы сосудистой стенки, либо опосредованно, через влияние на эндотелий сосудов.

13.9. Какова роль эндотелия кровеносных сосудов в развитии артериальной гиперемии?

Под действием целого ряда местных гуморальных факторов, в частности, биологически активных веществ, эндотелиальные клетки сосудов выделяют вещество, получившее название *фактора релаксации* эндотелиального происхождения (по последним данным, это оксид азота (II), образующийся из аминокислоты аргинина). Указанный фактор релаксации действует на гладкомышечные клетки сосудистой стенки и вызывает их гиперполяризацию. Результатом этого является уменьшение базального тонуса кровеносных сосудов и их расширение под действием давления крови.

13.10. Назовите возможные исходы артериальной гиперемии.

В большинстве случаев *артериальная гиперемия* сопровождается увеличением обмена веществ и усилением деятельности органа, что

является приспособлением к действию повышенной функциональной нагрузки.

Однако возможны и неблагоприятные последствия. При артериосклерозе, например, резкое расширение сосуда может сопровождаться разрывом его стенки и кровоизлиянием в ткань. Особенно часто подобное явление наблюдается в головном мозге.

13.11. Что такое венозная гиперемия?

Венозная гиперемия — это увеличение кровенаполнения органа или участка ткани в результате затрудненного оттока крови по венам.

13.12. Какие факторы могут быть причиной венозной гиперемии?

Нарушение оттока крови по венам может быть связано со следующими факторами: 1) *внутрисосудистыми* (закупорка вен тромбом или эмболом); 2) *внесосудистыми* (сдавление вен опухолью, рубцом, увеличенной маткой, отечной жидкостью); 3) факторами самой *сосудистой стенки* (конституциональная слабость эластического аппарата вен, недостаточное развитие и пониженный тонус гладкомышечных элементов их стенок); 4) *нарушениями общей гемодинамики* (ослабление функции правого желудочка сердца, уменьшение присасывающего действия грудной клетки, затруднение кровотока в малом круге кровообращения).

13.13. Какими признаками проявляется венозная гиперемия?

Для *венозной гиперемии* характерны увеличение органа или участка ткани, цианоз, местное понижение температуры, отек, повышение давления в венах и капиллярах застойной области, замедление кровотока, выход эритроцитов за пределы сосудистого русла (диапедез). На завершающем этапе гиперемии возможны маятникообразное движение крови и стаз. Длительное расширение вен приводит к растяжению их стенки, что может сопровождаться гипертрофией мышечной оболочки, явлениями флебосклероза и варикозного расширения вен.

13.14. Какие местные и общие нарушения могут быть следствием венозной гиперемии?

Местные изменения при венозной гиперемии связаны в основном с кислородным голоданием (гипоксией) ткани. Гипоксия при этом первоначально обусловлена ограничением притока артериальной крови, а затем действием на тканевые ферментные системы продуктов нарушенного обмена, следствием чего является нарушение утилизации кислорода.

Кислородное голодание при венозной гиперемии обуславливает

расстройства тканевого метаболизма, вызывает атрофические и дистрофические изменения, избыточное разрастание соединительной ткани (например, цирроз печени при венозном застое, вызванном недостаточностью функции сердца).

Если венозная гиперемия имеет генерализованный характер, то возможен ряд *общих гемодинамических нарушений* с тяжелыми последствиями. Чаще всего они возникают при закупорке крупных венозных сосудов — воротной, нижней полой вен. Скопление крови в указанных сосудистых резервуарах (до 90% всей крови) сопровождается резким снижением артериального давления, нарушением питания жизненно важных органов (сердце, мозг), что может вести к смертельному исходу.

13.15. Что такое ишемия?

Ишемия — это уменьшение кровенаполнения органа или участка ткани в результате ограничения или полного прекращения притока артериальной крови. Ишемию называют еще *местным малокровием*.

13.16. Какие признаки характерны для ишемии?

Ишемия характеризуется побледнением участка органа, снижением его температуры, нарушением чувствительности (ощущение онемения, покалывания, ползания “мурашек”), болевым синдромом, уменьшением скорости кровотока и органа в объеме, понижением артериального давления на участке артерии, расположенном ниже препятствия; понижением напряжения кислорода в ишемизированном участке органа или ткани, уменьшением образования тканевой жидкости и снижением тургора ткани, нарушением функции органа или ткани, дистрофическими изменениями.

13.17. Назовите основные типы ишемии в зависимости от причины и механизмов ее возникновения.

Основными типами ишемии являются компрессионная, обтурационная и ангиоспастическая.

Компрессионная ишемия возникает в результате сдавления артерий извне лигатурой, рубцом, опухолью, инородным телом и др.

Обтурационная ишемия является следствием частичного сужения или полного закрытия просвета артерий атеросклеротической бляшкой, тромбом или эмболом.

Ангиоспастическая ишемия возникает вследствие спазма артерий, вызванного эмоциональным воздействием (страх, волнение, гнев), физическими факторами (холод, травма, механическое раздражение), химическими агентами, биологическими раздражителями (токсины бактерий) и т.д. В основе спазма могут лежать нервные рефлекторные

механизмы или непосредственное действие раздражителей на гладкие мышцы сосудов (влияние вазопрессина, ангиотензина II, эндотелина).

13.18. Чем определяется характер обменных, функциональных и структурных нарушений в ткани при ее ишемии?

Характер таких нарушений определяется степенью кислородного голодания. Тяжесть гипоксии, в свою очередь, зависит от скорости развития и типа ишемии, ее продолжительности, локализации, характера коллатерального кровообращения, функционального состояния органа или ткани.

Ишемия, возникающая на участке полной обтурации или компрессии артерий, при прочих равных условиях вызывает более тяжелые изменения, чем при спазме. Быстроразвивающаяся ишемия, как и длительная, протекает более тяжело по сравнению с медленно развивающейся или непродолжительной.

Ишемия жизненно важных органов (мозг, сердце) имеет более тяжелые последствия, чем ишемия почек, легких, селезенки, а ишемия последних — более тяжелые по сравнению с ишемией скелетной мышечной, костной или хрящевой ткани. Мозг и сердце характеризуются высоким уровнем энергетического обмена, но, несмотря на это, их коллатеральные сосуды функционально не способны компенсировать нарушение кровообращения. Напротив, скелетные мышцы и особенно соединительная ткань, благодаря низкому уровню энергетического обмена в них, более устойчивы в условиях ишемии.

Затруднение притока артериальной крови при повышенной функциональной активности органа или ткани более опасно, чем в состоянии покоя.

13.19. Какими последовательными стадиями характеризуется патогенез нарушений в ишемизированной ткани?

Выделяют следующие стадии патогенеза.

I. Нарушения энергетического обмена. Они проявляются снижением эффективности цикла Кребса и тканевого дыхания, активацией гликолиза, а в конечном итоге — уменьшением содержания в клетках макроэргических соединений — креатинфосфата и АТФ. Нарушение образования энергии на участке ишемии патогенетически связано с недостаточной доставкой кислорода и необходимых для окисления субстратов, снижением активности и синтеза ферментов, выходом ферментов из поврежденных клеток, разобщением окисления и фосфорилирования.

II. Нарушение энергозависимых процессов в клетках, вызванное уменьшением образования энергии. При этом нарушаются специфиче-

ские функции клеток (сократительная, секреторная и др.), механизмы активного транспорта веществ, в частности, работа ионных насосов; понижается биосинтез белков неколлагенового типа, участвующих в структурной организации клеток и тканей. В конечном итоге развиваются повреждение клеток и некробиотические изменения, которые в самых тяжелых случаях заканчиваются образованием очага некроза — *инфаркта*.

III. Усиление биосинтеза компонентов соединительной ткани — коллагена, гликозамингликанов, гликопротеинов, являющихся основой для последующего склерозирования ишемизированного участка ткани или органа.

13.20. Что такое стаз?

Стаз — это замедление и остановка тока крови в капиллярах, мелких артериях и венах.

13.21. Назовите основные варианты стаза и их причины.

Различают ишемический, венозный и истинный (капиллярный) стаз.

Ишемический и *венозный* стаз развивается как следствие ишемии и венозной гиперемии и поэтому имеет те же причины, что и указанные местные расстройства кровообращения.

Причиной *истинного* стаза могут быть физические (холод, тепло), химические (яды, концентрированный раствор натрия хлорида и других солей, скипидар) и биологические (токсины микроорганизмов) факторы.

В патогенезе истинного стаза большое значение придается двум факторам: 1) *внутрикапиллярной агрегации эритроцитов*, т.е. их склеиванию и образованию конгломератов, затрудняющих кровоток; 2) *замедлению кровотока* в капиллярах вследствие сгущения крови. В последнем случае ведущая роль принадлежит повышению проницаемости стенки сосудов, расположенных в зоне стаза.

13.22. Что такое тромбоз?

Тромбоз — это процесс прижизненного образования на внутренней поверхности стенки сосудов сгустков крови, состоящих из ее элементов. Эти сгустки получили название *тромбов*.

Тромбы бывают *пристеночными* (частично уменьшают просвет сосуда) и *закупоривающими*.

В зависимости от строения различают *белые, красные и смешанные* тромбы. В первом случае тромб образуют тромбоциты, лейкоциты, а также небольшое количество белков плазмы; во втором — эритроциты, связанные между собой нитями фибрина; смешанные тромбы состоят из чередующихся белых и красных слоев.

13.23. Назовите три основных фактора, способствующих тромбообразованию (триада Вирхова).

1. *Повреждение сосудистой стенки.* Оно может возникать под действием физических (механическая травма, электрический ток), химических, биологических (эндотоксины микроорганизмов) факторов, а также в результате нарушения питания и метаболизма сосудистой стенки.

2. *Нарушение активности свертывающей и противосвертывающей систем* крови и сосудистой стенки. Для образования тромбов большое значение имеет как повышение активности свертывающей системы крови за счет увеличения в ней концентрации прокоагулянтов, так и понижение активности противосвертывающей и фибринолитической систем.

3. *Замедление кровотока.* Этот фактор позволяет объяснить, почему в венах тромбы образуются чаще, чем в артериях, в венах нижних конечностей — чаще, чем в венах верхних конечностей; а также высокую частоту тромбообразования при декомпенсации кровообращения, пребывании на длительном постельном режиме.

13.24. Из каких фаз состоит процесс образования тромба? В чем их сущность?

Процесс тромбообразования включает две фазы: клеточную и плазматическую.

Сущность *клеточной* фазы состоит в *адгезии, агрегации и агглютинации* тромбоцитов (подробно см. разд.26).

Плазматическая фаза (фаза коагуляции крови) представляет собой цепь последовательных биохимических реакций *свертывания крови*, конечным результатом которых является образование фибрина — важного компонента тромба.

13.25. Какие отрицательные последствия может иметь тромбообразование в условиях патологии?

При различных заболеваниях образование тромбов может сопровождаться тяжелыми последствиями, вызванными острым нарушением кровообращения в зоне тромбированного сосуда (ишемия при тромбозе артерий и застой крови при тромбозе вен). Конечным этапом может быть развитие *некроза (инфаркта)* в бассейне тромбированного, лишённого коллатералей сосуда. Особенно велика роль тромбоза венечных артерий в развитии инфаркта миокарда. Тромбоз артерий может приводить к трофическим нарушениям с последующим развитием гангрены конечностей при атеросклерозе, облитерирующем эндартериите, сахарном диабете.

13.26. Что такое эмболия?

Эмболия — это закупорка сосудов телами, приносимыми током крови или лимфы. Эти тела называются *эмболами*.

13.27. Какие выделяют виды эмболии?

В зависимости от характера эмболов и их происхождения различают эмболию *экзогенную* и *эндогенную*.

По локализации выделяют эмболию *большого и малого круга кровообращения*, а также *системы воротной вены*.

Очень редко бывает так называемая *ретроградная* эмболия, когда движение эмбола подчиняется не гемодинамическим законам, а силе тяжести самого эмбола, и *парадоксальная* эмболия, которая наблюдается при незаращении межпредсердной или межжелудочковой перегородки, в результате чего эмболы из вен большого круга кровообращения и правой половины сердца переходят в левую, минуя малый круг.

13.28. Назовите основные причины эмболии экзогенного происхождения.

В зависимости от природы и характера эмболов, поступающих извне, различают следующие виды экзогенной эмболии: *воздушную, газовую, бактериальную, паразитарную*, эмболию *плотными инородными телами*.

Воздушная эмболия возникает при ранении крупных вен головы и шеи, которые слабо спадаются и давление в которых близко к нулю или отрицательное. В результате в поврежденные вены засасывается воздух, особенно на высоте вдоха, с последующей эмболией сосудов малого круга кровообращения.

Газовая эмболия развивается при резком перепаде атмосферного давления от повышенного к нормальному (у рабочих кессонов и водолазов) или от нормального к пониженному (при быстром подъеме на высоту или во время разгерметизации кабины высотного летательного аппарата). При этом уменьшается растворимость газов в тканях и крови, происходит десатурация, т.е. переход газов из растворенного состояния в газообразное, и закупорка пузырьками этих газов (в первую очередь азота) капилляров, расположенных главным образом в системе большого круга кровообращения.

13.29. Назовите основные причины эмболии эндогенного происхождения.

К эндогенной эмболии относятся эмболия тромбом (тромбоэмболия), жировая эмболия, тканевая эмболия, эмболия околоплодными водами.

Источником *тромбоэмболии* является частица оторвавшегося тромба, чаще всего при асептическом или гнойном его расплавлении.

Жировая эмболия возникает при попадании в кровоток капель жира. Причиной этого чаще всего является повреждение (размозжение, сильное сотрясение) костного мозга, подкожной или тазовой клетчатки.

Тканевая эмболия может быть обусловлена занесением в кровеносное русло обрывков различных тканей организма при их повреждении. Особое значение имеет эмболия сосудов клетками злокачественных опухолей, поскольку является основным механизмом образования метастазов.

Эмболия околоплодными водами возникает в результате попадания околоплодных вод во время родов в поврежденные сосуды матки на участке отделившейся плаценты.

13.30. Что понимают под микроциркуляцией? Назовите основные типы нарушений микроциркуляции.

Микроциркуляция — это движение крови и лимфы по микроциркуляторным кровеносному и лимфоносному руслах.

Микроциркуляторное кровеносное русло состоит из сосудов, диаметр которых не превышает 100 мкм, т.е. артериол, метартериол, капиллярных сосудов, венул и артериоло-венулярных анастомозов (рис. 38).



Рис.38. Схема строения микроциркуляторного русла:
АВА — артериовенозный анастомоз

Микроциркуляторное лимфоносное русло представлено начальным отделом лимфатической системы, в котором происходит образование лимфы и поступление ее в лимфатические капилляры.



А.М.Чернух
(1916–1982)

Нарушения микроциркуляции делят на три типа: *внутрисосудистые*; нарушения, *связанные с изменениями самих сосудов*, и *внесосудистые*.

Большие успехи в изучении закономерностей микроциркуляции в норме и при патологии связаны с именем А.М.Чернуха.

13.31. В чем сущность феномена под названием “сладж”?

Сладж относится к *внутрисосудистым* нарушениям микроциркуляции, связанным с изменением реологических свойств крови. Основными факторами таких изменений являются нарушения суспензионной стабильности крови, а также повышение ее вязкости.

Главными особенностями крови при сладже являются прилипание друг к другу эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, увеличение вязкости крови, что затрудняет ее движение по микрососудам. При этом ток крови резко замедляется и напоминает перемещение ила по дну реки (название “сладж” происходит от англ. *sludge* — густая грязь, тина, ил).

В зависимости от размеров агрегатов клеток крови, характера их контуров и плотности упаковки эритроцитов различают следующие типы сладжа: *классический* (крупные размеры агрегатов, неровные очертания контуров и плотная упаковка эритроцитов), *дестрановый* (различная величина агрегатов, округлые очертания, плотная упаковка эритроцитов) и *аморфный грануловидный* (огромное количество мелких агрегатов в виде гранул, состоящих всего из нескольких эритроцитов).

13.32. Как осуществляется обмен воды между плазмой крови и интерстициальной жидкостью?

В основе обмена воды между плазмой крови и интерстициальной жидкостью лежат три механизма (рис. 39).

1. *Двусторонняя диффузия*. Имеет наибольшее значение. Ее скорость настолько велика, что при прохождении крови через капилляры жидкость плазмы успевает 40 раз полностью обменяться с жидкостью межклеточного пространства.

Скорость диффузии воды через общую обменную поверхность капилляров составляет 60 л в 1 мин, или 85000 л в сутки.

2. *Фильтрация–реабсорбция*. Это механизм перераспределения воды, который определяется двумя факторами: а) *гидростатическим давлением* крови и межклеточной жидкости; б) *онкотическим давлени-*

ем плазмы крови и жидкости интерстициального пространства. Соотношение между этими факторами таково, что в артериальной части капилляра происходит фильтрация воды, а в венозной части — ее реабсорбция.

Скорость фильтрации через общую обменную поверхность капилляров организма составляет 14 мл в 1 мин, или 20 л в сутки, а скорость реабсорбции — 12,5 мл в 1 мин, или 18 л в сутки.

3. *Микровезикулярный транспорт.* Это механизм активного транспорта через эндотелий капилляров. Его основу составляет явление эндоцитоза (пиноцитоз, микропиноцитоз).

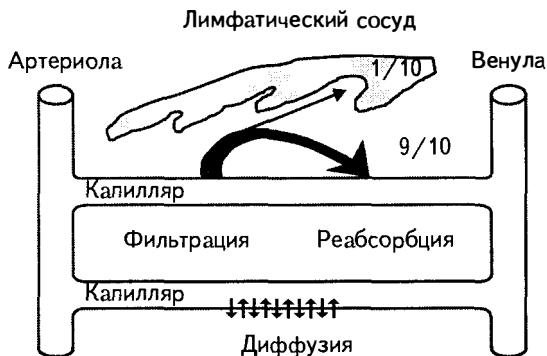


Рис.39. Обмен жидкости между кровеносными капиллярами и межклеточным пространством

13.33. Как Влияют изменения гидростатического и онкотического давления крови и межклеточной жидкости на интенсивность процессов фильтрации—реабсорбции воды в капиллярах?

Направление движения воды и интенсивность процессов фильтрации—реабсорбции определяются величиной эффективного фильтрационного давления ($P_{эф}$).

$$P_{эф} = (P_{гк} + P_{от}) - (P_{ок} + P_{гт}),$$

где $P_{гк}$ и $P_{ок}$ — гидростатическое и онкотическое давление крови; $P_{гт}$ и $P_{от}$ — гидростатическое и онкотическое давление межтканевой жидкости.

В условиях нормы в артериальном конце капилляров $P_{эф} = 9$ мм рт.ст. и жидкость переходит из просвета сосудов в ткань (фильтра-

ция), а на венозном участке $P_{\text{эф}} = -6$ мм рт.ст., поэтому жидкость переходит обратно из тканей в капилляры (реабсорбция).

Фильтрация воды увеличивается, а реабсорбция уменьшается при увеличении гидростатического давления крови и онкотического давления межклеточной жидкости, а также при уменьшении онкотического давления плазмы крови и тканевого гидростатического давления.

Фильтрация воды уменьшается, а реабсорбция возрастает при уменьшении гидростатического давления крови и онкотического давления межклеточной жидкости, а также при увеличении онкотического давления плазмы крови и гидростатического давления жидкости интерстициального пространства.

13.34. Что такое недостаточность лимфообращения? Назовите основные ее формы.

Недостаточность лимфообращения — это состояние, при котором лимфатические сосуды не выполняют свою основную функцию — осуществление постоянного и эффективного дренажа интерстиция.

Различают следующие формы недостаточности лимфообращения.

1. *Механическая недостаточность.* Проявляется затруднением оттока лимфы в связи с наличием органических (сдавление опухолью, рубцом, облитерация лимфатических сосудов при их воспалении, тромбозе и др.) или функциональных причин (повышение давления в магистральных венозных сосудах, спазм лимфатических сосудов, прекращение мышечных сокращений и др.).

2. *Динамическая недостаточность.* Возникает тогда, когда объем транссудации межтканевой жидкости превышает возможности лимфатической системы обеспечивать эффективный дренаж интерстициальной ткани.

3. *Резорбционная недостаточность.* Обусловлена структурными изменениями межклеточной ткани, накоплением белков и осаждением их патологических видов в интерстиции.

Основными проявлениями недостаточности лимфообращения в острой стадии являются отек, накопление белков и продуктов их распада в межклеточной ткани, а в хронической стадии — развитие фиброза и склероза.

14. ВОСПАЛЕНИЕ

14.1. Дайте определение понятия "Воспаление".

Воспаление — это типический патологический процесс, который возникает в результате повреждения ткани и проявляется комплексом структурных, функциональных и метаболических нарушений, а также расстройствами микроциркуляции.

14.2. Почему воспаление называют типическим патологическим процессом?

Общие закономерности развития воспаления проявляются всегда, независимо от его причины, локализации, вида организма и его индивидуальных особенностей.

Воспаление может возникать в разных органах и тканях (ангина, пневмония, аппендицит), его причиной могут быть механическая травма, воздействие температуры, вирусы, бактерии и др.; оно может развиваться у животных и у человека. В каждом конкретном случае воспаление имеет свои особенности. Однако есть нечто общее, которое проявляется всегда. Это общее и составляет сущность воспаления как типического патологического процесса.

14.3. Назовите внешние признаки Воспаления.

Припухлость (*tumor*), краснота (*rubor*), жар (*calor*), боль (*dolor*) и нарушение функции (*functio laesa*). Эти признаки известны как пентада Цельса-Галена.

14.4. Что может быть причиной Воспаления?

Факторы, способные вызывать развитие воспаления, называют флогогенными. К ним относятся: 1) факторы *физического* происхождения (механические, термические, ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение и др.); 2) *химические* факторы (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, фенолы, альдегиды и др.); 3) *биологические* агенты (вирусы, бактерии, простейшие).

По отношению к организму флогогенные агенты могут быть *экзогенными* и *эндогенными*. Экзогенные поступают в организм или действуют из внешней среды. Эндогенные образуются в самом организме (токсические продукты обмена, желчные кислоты и др.).

14.5. Какие методы используют при изучении Воспаления?

Ю.Конгейм впервые предложил изучать изменения местного кровообращения при воспалении на брыжееке лягушки (*опыт Конгейма*).

Сутруги Кларк разработали следующую методику. На двух противоположных участках кожи уха кролика удаляли эпидермис и на его



И.И.Мечников
(1845–1916)

место вставляли диски из слюды. В таком прозрачном окошке можно непрерывно наблюдать кровообращение при воспалении в тонком слое ткани между дисками.

Позже *Селье* предложил изучать кровообращение при воспалении в сосудах защежных мешков хомяка, раздутых воздухом.

Широко используются также биохимические методы исследования (*Менкин*), позволяющие изучать биологически активные вещества и нарушения метаболизма в очаге воспаления.

Сравнительно-эволюционный подход к изучению воспаления был предложен *И.И.Мечниковым*.

14.6. Какие компоненты включает патогенез воспаления?

В патогенезе воспаления различают: 1) *альтерацию*; 2) *нарушения микроциркуляции* с явлениями *экссудации* и *эмиграции*; 3) *пролиферацию*. Эти компоненты иногда называют стадиями воспаления (рис. 40). Однако следует помнить, что указанные процессы не являются строго последовательными, поскольку они перекрываются во времени.

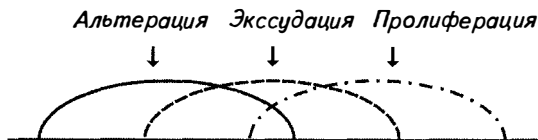


Рис.40. Стадии патогенеза воспаления

14.7. Что составляет сущность стадии альтерации?

В основе альтерации лежат две группы явлений: 1) повреждение клеток и внеклеточных структур; 2) образование медиаторов воспаления.

14.8. Что понимают под первичной и вторичной альтерацией?

Первичная альтерация — это повреждение ткани, возникающее вследствие непосредственного действия флогогенных агентов.

Вторичная альтерация — это повреждение ткани, возникающее в результате действия факторов, которые образовались вследствие первичной альтерации.

14.9. Какие факторы вызывают развитие вторичной альтерации в очаге воспаления?

1. Медиаторы воспаления (лизосомальные факторы, активированный комплемент, лимфокины-лимфотоксины).

2. Свободные радикалы и пероксиды.
3. Гипоксия, возникающая в результате местных расстройств кровообращения.
4. Местный ацидоз.
5. Повышение осмотического и онкотического давления в очаге воспаления.

14.10. Назовите причины развития местного ацидоза в очаге воспаления.

Различают первичный и вторичный ацидоз. *Первичный ацидоз* возникает в первые 30 мин вследствие деполимеризации основного межучточного вещества и освобождения карбоксильных и сульфатных групп.

Вторичный ацидоз развивается позже и обусловлен нарушениями обмена веществ в очаге воспаления. К его возникновению причастны накопление молочной кислоты (активация гликолиза), выход из поврежденных клеток недоокисленных продуктов цикла Кребса (три- и дикарбоновых кислот), освобождение свободных жирных кислот, аминокислот и фосфорной кислоты в результате гидролитического расщепления триглицеридов, фосфолипидов, белков, АТФ.

14.11. Почему в очаге воспаления развиваются гиперосмия и гиперонкия?

Увеличение осмотического давления в очаге воспаления (гиперосмия) связано прежде всего с выходом ионов калия из поврежденных клеток, а также с освобождением калия, связанного с внутриклеточными белками в результате их протеолиза.

Увеличение онкотического давления (гиперонкия) обусловлено: 1) поступлением белков в ткань из крови в процессе экссудации (*плазменный источник*); 2) расщеплением больших белковых молекул на более мелкие под действием лизосомальных ферментов (*тканевой источник*).

14.12. Какие нарушения обмена веществ закономерно возникают в очаге воспаления?

Воспаление всегда начинается с усиления обмена веществ. В остром периоде воспаления преобладают процессы распада, катаболизма. Происходит увеличение интенсивности потребления кислорода и активация процессов гликолиза. Под действием лизосомальных гидролаз крупные молекулы расщепляются на мелкие. Все это характеризуют термином “пожар обмена”. Аналогия состоит не только в том, что обмен веществ в очаге воспаления резко повышен, но и в том, что “горе-ние” идет не до конца, а с образованием недоокисленных продуктов.



Д.Е.Альперн
(1894–1968)

В дальнейшем отмечается активация анаболических процессов, обеспечивающих явления восстановления (репарации). Увеличивается синтез нуклеиновых кислот, резко возрастает образование гликозамингликанов, гликопротеинов, коллагена и других компонентов соединительной ткани.

Большое значение в изучении биохимических изменений в очаге воспаления имели работы Менкина и Д.Е.Альперна.

14.13. Что такое медиаторы Воспаления? Назовите основные их классы.

Медиаторы воспаления — это биологически активные соединения, которые образуются в очаге воспаления и определяют его патогенез.

Различают медиаторы *клеточного* (образуются в клетках) и *плазменного* (образуются и поступают из плазмы крови) происхождения.

Наибольшее значение имеют следующие группы медиаторов воспаления: лизосомальные факторы, продукты дегрануляции тканевых базофилов, кинины, производные арахидоновой кислоты, лимфокины и монокины, продукты активации комплемента, продукты активации свертывающей и фибринолитической систем крови.

14.14. Какую роль играют лизосомальные факторы в патогенезе Воспаления?

К лизосомальным факторам относятся: *лизосомальные ферменты* (кислые и нейтральные гидролазы), *неферментные катионные белки*, *свободные радикалы* и *пероксиды*.

Роль лизосомальных ферментов, основным источником которых являются лейкоциты, состоит в следующем.

1. Они вызывают *вторичную альтерацию*.
2. Принимают участие в *образовании и активации других медиаторов воспаления*: стимулируют дегрануляцию тканевых базофилов, активируют калликреин-кининовую систему, систему комплемента; освобождают арахидоновую кислоту из фосфолипидов клеточных мембран.
3. Непосредственно *повышают проницаемость капилляров* благодаря действию эластазы, коллагеназы и гиалуронидазы на компоненты базальной мембраны сосудистой стенки.
4. Вызывают развитие *физико-химических и метаболических изменений* в очаге воспаления: активируют гидролитическое расщепление веществ, чем способствуют развитию местного ацидоза и гиперонкии.

Неферментные катионные белки лизосом вызывают вторичную альтерацию, повышают проницаемость сосудов, активируют хемотаксис лейкоцитов.

Образование свободных радикалов и пероксидов является фактором повреждения клеток и внеклеточных структур.

14.15. Какие факторы могут вызывать дегрануляцию тканевых базофилов в очаге воспаления?

1. Непосредственное действие флогогенного агента на тканевые базофилы (механическое повреждение, температура, продукты бактерий, химические вещества – либераторы гистамина).

2. Комплексы антиген–антитело.

3. Активные протеазы, в частности, лизосомальные.

4. Побочные продукты активации комплемента – C3a, C5a.

14.16. Каким действием в очаге воспаления обладают биогенные амины — продукты дегрануляции тканевых базофилов?

Наибольшее значение среди продуктов дегрануляции тканевых базофилов имеет *гистамин*, а у некоторых видов животных и *серотонин*.

В очаге воспаления они обладают следующим действием: 1) расширяют артериолы, вызывая развитие артериальной гиперемии; 2) повышают проницаемость стенки сосудов на уровне венул; 3) раздражают нервные окончания, вызывая боль.

14.17. Как происходит активация калликреин-кининовой системы? Назовите основные функциональные эффекты кининов.

В плазме крови есть неактивный протеолитический фермент *калликреиноген*. При появлении в крови активных протеаз (лизосомальные ферменты, фактор Хагемана, трипсин, тромбин, плазмин и др.) происходит отщепление участка молекулы калликреиногена, в результате чего он превращается в активный фермент — *калликреин*.

Под действием калликреина происходит отщепление от α_2 -глобулина плазмы крови (*кининогена*) пептидов, которые получили название кининов. Наиболее важными кининами являются *калликдин* и *брадикинин*, состоящие соответственно из 9 и 10 аминокислотных остатков (рис. 41).

В очаге воспаления кинины вызывают: 1) расширение артериол (артериальную гиперемию); 2) повышение проницаемости сосудистой стенки; 3) раздражение нервных окончаний (боль).

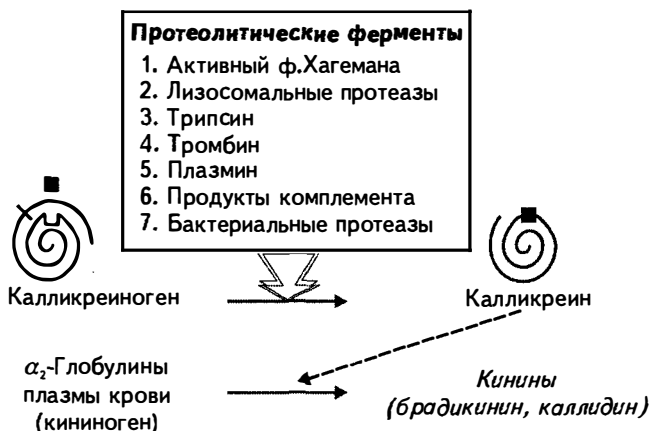


Рис.41. Механизмы активации калликреин-кининовой системы



Рис.42. Производные арахидоновой кислоты — медиаторы воспаления

14.18. Какие медиаторы воспаления являются производными арахидоновой кислоты? Как они образуются и каким действием обладают?

Производными арахидоновой кислоты являются *простагландины, тромбоксаны, простациклины, лейкотриены* (рис. 42).

Под действием фермента фосфолипазы A_2 (активируется ионами кальция) происходит высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран. В дальнейшем возможны два пути ее превращения: *циклоксигеназный* и *липоксигеназный*. В результате активации первого образуются “классические” простагландины E_2 , D_2 , $F_{2\alpha}$, тромбоксаны и простагклины, при активации второго — лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 .

Простагландины образуются практически во всех клетках. Они обладают свойством расширять артериолы, суживать венулы, повышать проницаемость сосудистой стенки, уменьшать порог болевой чувствительности нервных окончаний.

Тромбоксаны образуются в тромбоцитах. Они вызывают сужение артериол и агрегацию тромбоцитов.

Простагклины преимущественно выделяются эндотелиальными клетками сосудов и являются антагонистами тромбоксанов. С их действием связано расширение артериол и торможение агрегации тромбоцитов.

Местом образования лейкотриенов являются лейкоциты и тканевые базофилы. В очаге воспаления они стимулируют хемотаксис лейкоцитов и повышают проницаемость кровеносных сосудов.

14.19. Какова роль лимфокинов и монокинов в патогенезе воспаления?

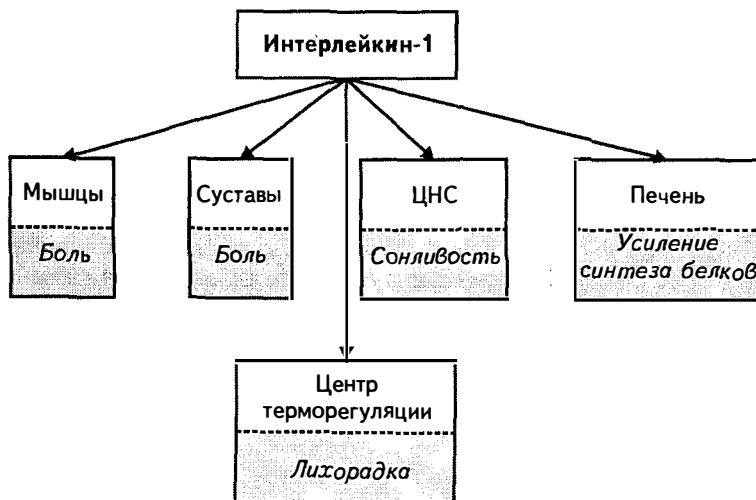


Рис.43. Некоторые общие эффекты интерлейкина-1

Лимфокины — продукты деятельности Т-лимфоцитов, имеют большое значение в развитии воспаления, вызванного иммунными факторами. Среди эффектов лимфокинов следует выделить повреждение клеток (вызывают лимфокины-лимфоцитотоксины), активацию хемотаксиса лейкоцитов, активирующее влияние на пролиферацию клеток в очаге воспаления.

Монокины являются продуктами деятельности макрофагов. К ним, в частности, относятся *интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, колониестимулирующий фактор*. Указанные медиаторы способствуют эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления, а также вызывают развитие целого комплекса общих изменений в организме (лихорадку, лейкоцитоз, увеличение содержания в крови белков “острой фазы воспаления” и др.; рис. 43).

14.20. Какое значение имеет комплемент и продукты его активации в патогенезе воспаления?

Активированный комплемент способен вызывать вторичную альтерацию в очаге иммунного воспаления.

Побочные продукты его активации — С3а и С5а вызывают деградацию тканевых базофилов и являются сильными хемотаксинами для нейтрофилов.

Промежуточные продукты, в частности С3b, обладают свойствами опсоинов, т.е. облегчают фагоцитоз бактерий. Кроме того, промежуточные продукты, проявляющие протеазную активность, могут активировать калликреин-кининовую и свертывающую системы крови.

14.21. Какие продукты активации свертывающей и фибринолитической систем крови могут влиять на патогенез воспаления?

В развитии воспаления могут иметь значение: 1) *фибринопептиды* (отщепляются от фибриногена при превращении его в фибрин) — увеличивают проницаемость сосудов и активируют хемотаксис лейкоцитов; 2) *продукты деградации фибрина* — увеличивают проницаемость сосудов; 3) *активные протеазы (тромбин, плазмин)* — активируют калликреин-кининовую систему и систему комплемента.

14.22. Назовите стадии нарушений местного кровообращения в очаге воспаления. Кто их впервые описал?

I. Кратковременная *ишемия* (продолжительность от 10–20 с до нескольких минут).

II. *Артериальная гиперемия* (продолжается 20–30 мин, максимум до 1 ч).

III. *Венозная гиперемия*.

IV. Стаз.

Впервые указанные изменения описал Ю. Конгейм (1867), изучая кровообращение в брыжейке лягушки при воспалении.

14.23. Какой механизм лежит в основе кратковременной ишемии в начале воспаления?

Кратковременную ишемию в начале воспаления обуславливает *рефлекторный спазм артериол*. Он связан с возбуждением сосудосуживающих адренергических нервов и выделением их окончаниями катехоламинов. Последние, действуя на α -адренорецепторы, вызывают сокращение гладких мышц сосудистой стенки.

Возникающая ишемия кратковременна, потому что быстро наступает истощение катехоламиновых депо в нервных окончаниях и происходит разрушение освободившихся медиаторов соответствующими ферментами, в частности, моноаминоксидазой. Кроме того, вазоконструкция в некоторых тканях может перекрываться сосудорасширяющим влиянием холинергических нервов, которое реализуется по типу аксон-рефлекса.

14.24. Назовите механизмы развития артериальной гиперемии в очаге воспаления.

1. *Нейрогенные механизмы* (нейротонический и нейропаралитический) (см. разд.13). Они имеют значение в первые минуты развития артериальной гиперемии.

2. *Влияние физико-химических факторов*: ацидоза, увеличения содержания ионов калия в ткани, гипоксии и др.

3. *Влияние продуктов метаболизма*: молочной кислоты, АДФ, АМФ, аденозина.

4. *Действие медиаторов воспаления*: а) гистамина и серотонина; б) кининов (брадикинина и каллидина); в) простагландинов и простагликлинов.

14.25. Какие факторы вызывают переход артериальной гиперемии в венозную в процессе развития воспаления?

Можно выделить две группы таких факторов.

I. Внутрисосудистые факторы: 1) увеличение вязкости крови; 2) микротромбообразование; 3) свертывание крови; 4) краевое стояние лейкоцитов; 5) агрегация эритроцитов; 6) набухание эндотелиальных клеток.

II. Внесосудистые факторы: 1) сдавливание венозных сосудов отеочной жидкостью; 2) потеря венами эластических свойств вслед-



Ю. Конгейм
(1839–1884)

ствие расщепления коллагена и эластина лизосомальными ферментами (В.В.Воронин).



В.В.Воронин
(1870–1960)

14.26. Что такое экссудация? Какие механизмы лежат в основе выхода жидкой части крови из сосудов в воспаленную ткань?

Экссудация — это выход жидкости и растворенных в ней компонентов плазмы крови из кровеносных сосудов в ткань. В широком смысле слова это понятие включает и *эмиграцию лейкоцитов*.

В основе экссудации лежат следующие механизмы: 1) повышение проницаемости сосудистой стенки; 2) увеличение гидростатического давления в сосудах; 3) увеличение осмотического и онкотического давления в ткани.

14.27. Назовите механизмы повышения проницаемости сосудистой стенки при воспалении.

1. Активация *микровезикулярного транспорта* через эндотелиальные клетки.

2. Образование сквозных *трансклеточных каналов* в эндотелиоцитах (является следствием значительного усиления микровезикулярного транспорта).

3. Увеличение просвета *межэндотелиальных щелей* (происходит в результате сокращения и округления эндотелиоцитов).

4. *Десквамация* (слущивание) эндотелия. Является проявлением первичной и вторичной альтерации.

5. *Деполимеризация* веществ, соединяющих эндотелиальные клетки и являющихся компонентами базальной мембраны сосудистой стенки.

14.28. Что является причиной повышения проницаемости сосудистой стенки в очаге воспаления?

К основным причинам повышения проницаемости сосудов относятся: а) продукты дегрануляции тканевых базофилов (гистамин и серотонин); б) кинины (брадикинин и каллидин); в) простагландины и некоторые лейкотриены; г) лизосомальные ферменты (эластаза, коллагеназа, гиалуронидаза) и неферментные катионные белки; д) фибринопептиды и продукты деградации фибрина; е) ацидоз.

14.29. Какова динамика повышения проницаемости сосудов при воспалении?

Выделяют две фазы повышения проницаемости сосудов. Пик пер-

вой (*ранней*) фазы приходится на 10–15 мин от начала воспаления. Основной причиной ее развития является гистамин.

Вторая (*поздняя*) фаза начинается через 1 ч от начала воспаления и продолжается несколько суток. К ее развитию причастны все остальные медиаторы воспаления, повышающие проницаемость сосудов.

14.30. Что такое эмиграция лейкоцитов? Какие лейкоциты и в какой последовательности эмигрируют в очаг воспаления?

Эмиграция — это переход лейкоцитов крови из кровеносных сосудов в ткань.

Впервые последовательность эмиграции лейкоцитов описал И.Мечников. Вначале в воспаленную ткань выходят полинуклеарные фагоциты, в частности *нейтрофилы*. Они уничтожают микробы, вызвавшие повреждение ткани. Затем в очаг выходят моноклеарные фагоциты — *моноциты*. Они фагоцитируют погибшие клетки, тканевой детрит, расчищая тем самым “поле боя”. На конечных этапах, особенно при иммунном воспалении, в ткань поступают *лимфоциты*.

14.31. Что такое краевое стояние лейкоцитов? Каковы его механизмы?

Краевое стояние лейкоцитов (*маргинация*) — это переход лейкоцитов из циркулирующего пула в пристеночный (*маргинальный*). Оно продолжается от нескольких минут до 1 часа. В основе этого явления лежат следующие механизмы.

1. При *замедлении кровотока* (венозная гиперемия) лейкоциты как наиболее легкие форменные элементы отбрасываются по законам физики на периферию.

2. Происходит *выпадение нитей фибрина* на поверхности эндотелия. Гладкая в норме поверхность эндотелия становится шероховатой. Образовавшаяся “бахрома” задерживает лейкоциты.

3. Имеет место *электростатическое взаимодействие* лейкоцитов с эндотелиальными клетками. Его объясняют потерей лейкоцитами поверхностного отрицательного заряда и образованием “кальциевых мостиков” между лейкоцитами и эндотелиоцитами.

4. На поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток появляются так называемые “*адгезивные белки*”, которые специфически взаимодействуют друг с другом.

14.32. Что такое адгезивные белки лейкоцитов и эндотелиальных клеток? Что вызывает их появление?

Адгезивные белки синтезируются в лейкоцитах и эндотелиальных клетках и хранятся во внутриклеточных везикулах. При акти-

вазии клеток происходит слияние везикул с плазматической мембраной, в результате чего указанные белки оказываются встроенными в эту мембрану. Специфические участки молекул располагаются снаружи и могут взаимодействовать с соответствующими участками адгезивных белков других клеток.

Активаторами образования и включения адгезивных белков в мембрану лейкоцитов являются: а) побочный продукт активации компонента С5а; б) лейкотриены В₄; в) фактор активации тромбоцитов (ФАТ).

Аналогичные процессы в эндотелиальных клетках вызывают: а) эндотоксины бактерий; б) интерлейкин-1; в) фактор некроза опухолей.

14.33. Каким образом лейкоциты преодолевают сосудистую стенку, эмигрируя в воспаленную ткань?

Эмигрируя в ткань, лейкоциты преодолевают два барьера капиллярной стенки: эндотелий и базальную мембрану. Нейтрофилы и макрофаги проходят через эндотелий по межэндотелиальным щелям. Они выпускают свои псевдоподии в пространства между эндотелиоцитами и "раздвигают" клетки.

Преодоление базальной мембраны может быть обусловлено двумя механизмами. Первый из них состоит в явлении *тиксотропии* — при контакте нейтрофила с базальной мембраной ее коллоиды переходят из состояния геля в состояние золя (происходит разжижение мембраны). Нейтрофил легко проходит через золь, после чего золь обратно превращается в плотный гель. Второй механизм заключается в выделении нейтрофилами *нейтральных протеаз* (эластазы, коллагеназы), которые расщепляют волокнистые компоненты базальной мембраны.

14.34. В чем состоит сущность стадии пролиферации в патогенезе воспаления?

Стадия пролиферации включает: 1) размножение клеток, т.е. собственно пролиферацию; 2) синтез внеклеточных компонентов соединительной ткани — коллагена, эластина, протеогликанов, гликопротеинов. Эти процессы сопровождаются значительным усилением анаболических процессов.

14.35. Какие факторы вызывают активацию размножения клеток в очаге воспаления?

I. Уменьшение концентрации в ткани кейлонов. Кейлоны — это вещества белковой природы, которые образуются зрелыми клетками. Они являются ингибиторами клеточного деления. При поврежде-

нии и гибели клеток в очаге воспаления концентрация кейлонов в ткани уменьшается, а следовательно, снимается тормозное влияние кейлонов на малодифференцированные (камбиальные) клетки. Они начинают делиться. Деление продолжается до тех пор, пока концентрация кейлонов не увеличится до уровня, который существовал в неповрежденной ткани.

II. Увеличение концентрации в ткани стимуляторов пролиферации — факторов роста. Факторы роста поступают в ткань из плазмы крови или являются продуктами клеток, находящихся в очаге воспаления. Примерами могут быть фактор роста эпидермиса, фактор роста фибробластов, фактор роста тромбоцитарного происхождения, фактор роста нервов, фактор некроза опухолей, инсулиноподобные факторы роста (соматомедины), лимфокины (митогенные факторы). Действие указанных регуляторов осуществляется через активацию внутриклеточных протеинкиназ (протеинкиназы C и тирозиновых протеинкиназ).

14.36. Какие механизмы лежат в основе развития местных клинических признаков воспаления?

1. **Покраснение (*rubor*)** связано с развитием артериальной, а затем и венозной гиперемии.

2. **Повышение местной температуры (*calor*)** обусловлено повышением интенсивности катаболических процессов в очаге воспаления, а также артериальной гиперемией, во время которой в ткань поступает много теплой артериальной крови.

3. Основу **отека (*tumor*)** составляют механизмы экссудации (см. вопр.14.26).

4. **Боль (*dolor*)** возникает в результате раздражения рецепторов медиаторами воспаления (гистамин, кинины), а также механическим давлением экссудата, ацидозом и гиперосмией.

5. **Нарушение функции (*functio leasa*)** является следствием повреждения и гибели клеток.

14.37. Какие общие проявления характерны для воспаления?

1. **Лихорадка.** Развивается вследствие выделения нейтрофилами и макрофагами так называемых лейкоцитарных пирогенов (интерлейкина-1).

2. **Лейкоцитоз.** При остром воспалении, вызванном гноеродными микробами, он характеризуется абсолютным увеличением количества нейтрофилов в периферической крови (нейтрофилез) и сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В основе этой реакции лежат выход лейкоцитов из резервного пула красного костного мозга в кровь (действие

интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей), а также стимуляция лейкопоэза под влиянием колониестимулирующего фактора.

3. Повышение содержания в крови “белков острой фазы воспаления”.

4. Увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Связано с увеличением содержания в плазме крови грубодисперсных белков (глобулинов, фибриногена), в результате чего уменьшается поверхностный отрицательный заряд эритроцитов и они легко агрегируют.

5. Интоксикация. Обусловлена поступлением в кровь продуктов альтерации из воспаленной ткани.

14.38. Что такое “белки острой фазы воспаления”? Что является причиной повышения их количества при воспалении?

“Белки острой фазы воспаления” (“реактанты острой фазы”) — это белки, концентрация которых в плазме крови при остром воспалении увеличивается более чем на 50%. Они образуются в основном в печени под влиянием: а) продуктов, поступающих в кровь из очага воспаления (продуктов альтерации); б) интерлейкина-1 макрофагального происхождения.

В настоящее время известно более 10 “белков острой фазы воспаления”. Все они в основном имеют защитное значение. К ним относятся: 1) ингибиторы протеаз (орозомукоид, α -антитрипсин); 2) антиоксиданты (гаптоглобин, церулоплазмин); 3) иммуноглобулины и антителоподобные вещества (антитела, С-реактивный белок).

14.39. Как влияют гормоны на течение воспаления? Каков механизм противовоспалительного действия глюкокортикоидов?

По механизму влияния на воспаление гормоны делят на провоспалительные и противовоспалительные. Примером *провоспалительных* гормонов, т.е. гормонов, усиливающих воспаление, могут быть *минералокортикоиды*, в частности, альдостерон. Под его влиянием существенно повышается проницаемость стенки сосудов, в результате чего увеличивается экссудация.

Наиболее важными *противовоспалительными* гормонами являются *глюкокортикоиды*. В высоких (лечебных) дозах они вызывают депрессию гена, кодирующего структуру особого белка — *липокортин*. Липокортин является естественным внутриклеточным ингибитором фосфолипазы A_2 . Угнетение этого фермента липокортином имеет два важных следствия: 1) с одной стороны, уменьшается образование лизофосфолипидов, в результате чего уменьшаются явления альтерации (стабилизация мембраны) (см. разд.11); 2) с другой стороны, уменьша-

ется образование арахидоновой кислоты и ее производных (простагландинов, тромбоксанов, простациклинов, лейкотриенов). Это обстоятельство объясняет другие противовоспалительные эффекты глюкокортикоидов — уменьшение экссудации и эмиграции лейкоцитов, ослабление нарушений микроциркуляции. В результате угнетения процессов клеточного деления и биосинтеза белка уменьшаются явления пролиферации в очаге воспаления.

14.40. Почему Воспаление следует считать патологическим процессом, а не защитной компенсаторной реакцией организма?

Воспаление, как и любой патологический процесс, представляет собой единство и борьбу двух начал: собственно патологического и защитно-компенсаторного. В воспалении всегда содержатся разрушительный и защитный компоненты.

Собственно патологическими явлениями при воспалении следует считать первичную и вторичную альтерацию, отек, физико-химические изменения и нарушения обмена веществ в очаге воспаления, боль и нарушение функции.

Защитное значение имеют эмиграция лейкоцитов, уничтожение флогогенных агентов, активация процессов репарации поврежденной ткани, общие реакции организма, направленные на увеличение его резистентности (лихорадка, лейкоцитоз, увеличение содержания “белков острой фазы воспаления”).

Иногда одна и та же реакция имеет одновременно черты патологического и защитного. Например, расстройства местного кровообращения, с одной стороны, вызывают экссудацию, приводят к кислородному голоданию ткани. (патологическое), с другой, — способствуют эмиграции лейкоцитов, препятствуют распространению возбудителя в организме, локализуя его в воспаленной ткани (защитное).

Учитывая двойственный характер воспаления, врач должен направлять свои усилия на борьбу с собственно патологическими и по возможности усиливать защитно-компенсаторные явления.

15. ЛИХОРАДКА

15.1. Что такое лихорадка?

Лихорадка — это типический патологический процесс, который развивается у высших гомойотермных организмов в ответ на пирогенные раздражители и проявляется перестройкой терморегуляции, направленной на активное повышение температуры тела.

15.2. Какие вещества называют пирогенными (пирогенами)? Как они классифицируются?

Пирогены — это вещества, которые являются причиной развития лихорадки. Их делят на: а) инфекционные и неинфекционные; б) естественные и искусственные; в) экзогенные и эндогенные; г) первичные и вторичные.

15.3. Приведите примеры инфекционных и неинфекционных пирогенов.

К *инфекционным пирогенам* относятся: 1) эндотоксины грамотрицательных бактерий (пирогенным действием обладает фрагмент токсина — липоид А); 2) экзотоксины грамположительных бактерий (дифтерийный, столбнячный); 3) продукты деятельности патогенных грибов; 4) риккетсии; 5) вирусы.

Неинфекционными пирогенами являются: 1) компоненты несовместимой по группам перелитой крови (трансфузионная лихорадка); 2) экзогенные белки (белки молока при парентеральном его введении); 3) продукты распада тканей.

15.4. Что такое естественные и искусственные пирогены?

Естественными называют пирогены, которые существуют в природе или образуются естественным образом из непирогенных веществ.

Искусственные пирогены получают путем обработки нативных бактериальных токсинов и используют с лечебной целью (пиротерапия). Наиболее известными являются пирогенал, полученный из *Pseudomonas aeruginosa*, и пирексаль, выделенный из *Salmonella abortus equi*.

15.5. Что называют экзогенными и эндогенными пирогенами?

Экзогенные пирогены поступают или вводятся извне. При введении экзогенного пирогена парентерально лихорадка возникает через 45–90 мин.

Эндогенные пирогены образуются в самом организме. К ним относятся: 1) продукты первичной и вторичной альтерации, образовавшие-

ся в очаге воспаления; 2) продукты, которые поступают в кровь из очагов некроза (например, при инфаркте миокарда); 3) метаболиты стероидных гормонов; 4) комплексы антиген-антитело; 5) лейкоцитарные пирогены — продукты деятельности нейтрофилов и макрофагов.

15.6. Что такое первичные и вторичные пирогены?

Первичными называют пирогены, которые непосредственно не влияют на центр терморегуляции. Их пирогенное действие опосредуется образованием и освобождением так называемых лейкоцитарных пирогенов.

Вторичными называют лейкоцитарные пирогены, которые образуются и освобождаются лейкоцитами под влиянием первичных пирогенов. Вторичные пирогены обладают способностью непосредственно влиять на центр терморегуляции и вызывать развитие лихорадки.

Сегодня показано, что вторичным лейкоцитарным пирогеном является *интерлейкин-1*. Это вещество образуется и освобождается лейкоцитами (нейтрофилами и макрофагами) в процессе активации фагоцитоза. Наряду с действием на центр терморегуляции интерлейкин-1 обладает целым рядом других эффектов, определяющих клинические проявления лихорадки (см. разд.14).

15.7. Какие существуют доказательства того, что действие первичных пирогенов связано с образованием вторичных?

1. Первичные пирогены имеют довольно высокий латентный период действия (у человека 45 мин и больше), в то время как латентный период действия вторичных пирогенов — 10 мин и меньше.

2. К действию первичных пирогенов развивается толерантность (привыкание), т.е. для получения лихорадки надо увеличивать дозу пирогена с каждым последующим введением. В то же время при повторных введениях вторичных пирогенов толерантность не возникает.

3. Если фагоцитарная функция нейтрофилов и макрофагов нарушена (например, при лейкопении, наполнении фагоцитов тушью), то при введении первичных пирогенов лихорадка не возникает.

4. При непосредственном введении первичных пирогенов в терморегуляторные центры гипоталамуса лихорадка не развивается, в то время, как введение в эти центры вторичных лейкоцитарных пирогенов закономерно сопровождается повышением температуры тела.

15.8. Какие последовательные процессы составляют сущность патогенеза лихорадки?

В патогенезе лихорадки можно выделить ряд этапов.

I. Индукция образования и освобождения вторичного лейкоцитарного пирогена (интерлейкина-1) первичными пирогенами.

II. Влияние интерлейкина-1 на центр терморегуляции и перестройка его работы.

III. Этап клинических проявлений лихорадки (изменение температуры тела).

15.9. Где расположен и что представляет собой с функциональной точки зрения центр терморегуляции?

Нейроны центра терморегуляции находятся в переднем (преоптическая область) и заднем (дорсо- и вентромедиальные ядра) гипоталамусе. Исходя из функциональных характеристик, выделяют четыре группы нейронов (рис. 44).

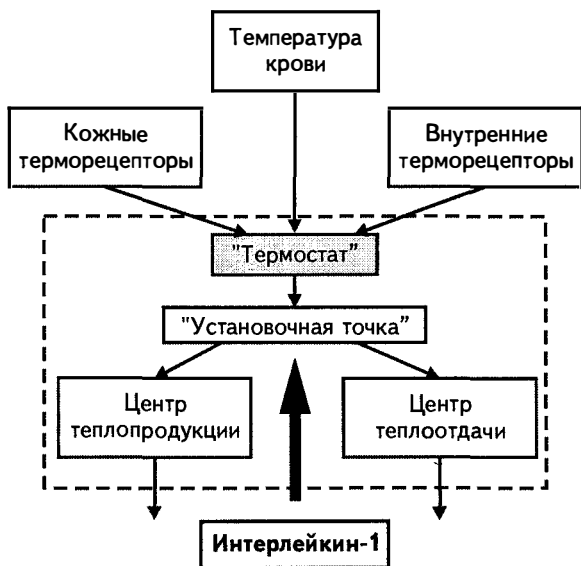


Рис.44. Центр терморегуляции

1. Нейроны “термостата” — это группа термочувствительных нейронов, непосредственно воспринимающих температуру крови, которая протекает через гипоталамус. Сюда же поступает информация от кожных и внутренних периферических терморецепторов. “Термостат” выводит среднюю температуру ядра тела.

2. Нейроны “установочной точки” — это группа термоне чувствительных нейронов, которые задают уровень температуры ядра тела. Информация от “термостата” поступает к нейронам “установочной

точки", где происходит сравнение имеющейся температуры ядра с запрограммированным уровнем.

Если средняя температура ядра окажется выше температуры "установочной точки", то это порождает сигналы, тормозящие центр теплопродукции и возбуждающие центр теплоотдачи. И наоборот, уменьшение температуры ядра ниже температуры "установочной точки" вызывает активацию центра теплопродукции и торможение центра теплоотдачи.

3. *Центр теплопродукции.* Его нейроны находятся в заднем гипоталамусе. Их возбуждение вызывает увеличение образования теплоты.

4. *Центр теплоотдачи* находится в преоптической зоне переднего гипоталамуса. При его возбуждении возрастает выделение теплоты организмом.

15.10. Каков механизм действия интерлейкина-1 на центр терморегуляции?

Интерлейкин-1 взаимодействует со специфическими рецепторами на мембране нейронов, которые входят в группу клеток "установочной точки". Вследствие активации рецепторов увеличивается активность сопряженного с ними фермента — фосфолипазы A_2 . Этот фермент освобождает из фосфолипидов плазматической мембраны арахидоновую кислоту, из которой образуются простагландины группы E (рис. 45).

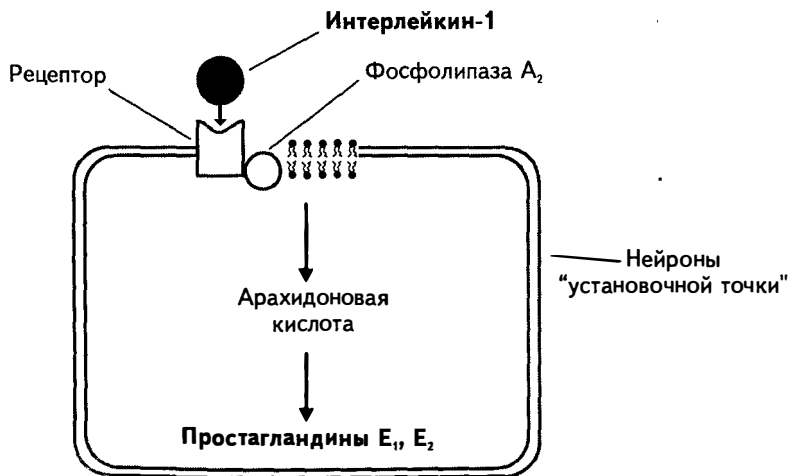


Рис.45. Влияние интерлейкина-1 на центр терморегуляции

Простагландины уменьшают чувствительность нейронов "установочной точки" к импульсам, поступающим от нейронов "термостата". В

результате этого обычные сигналы о нормальной температуре ядра начинают восприниматься нейронами “установочной точки” как информация об уменьшении температуры. Это, в свою очередь, вызывает стандартную реакцию, направленную на повышение температуры — активацию центра теплообразования и торможение центра теплоотдачи (рис. 46).

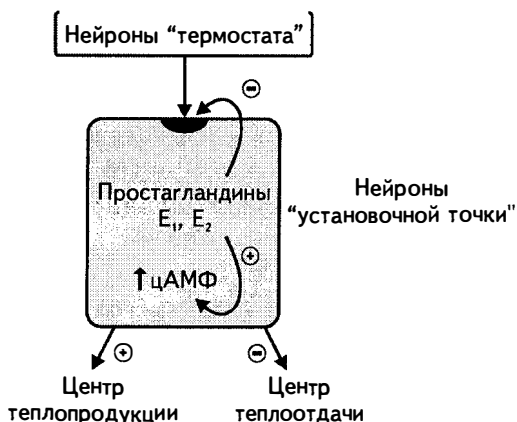


Рис.46. Роль простагландинов в патогенезе лихорадки: “+” — активация; “-” — торможение

15.11. Какие существуют доказательства роли простагландинов E в патогенезе лихорадки?

1. Введение простагландинов E микроинъекторами в центр терморегуляции (в область “установочной точки” гипоталамуса) вызывает повышение температуры тела.

2. Фармакологические препараты, которые ингибируют циклооксигеназу (фермент синтеза простагландинов), оказывают жаропонижающий эффект при лихорадке. К таким препаратам, в частности, относятся ацетилсалициловая кислота, индометацин.

3. Эти же препараты не влияют на уровень нормальной температуры тела. Отсюда следует вывод, что простагландины E не принимают участия в регуляции температурного гомеостаза в норме, а образуются только при лихорадке.

4. Глюкокортикоиды, подавляющие активность фосфолипазы A₂ через липокортиновый механизм (см. разд.33), уменьшают образование простагландинов E, благодаря чему тормозят развитие лихорадки.

15.12. Назовите стадии лихорадки.

Клинически выделяют три стадии лихорадки (рис. 47):

I — повышения температуры (*st. incrementi*);

II — стояния повышенной температуры (*st. fastigii*);

III — снижения температуры (*st. decrementi*).

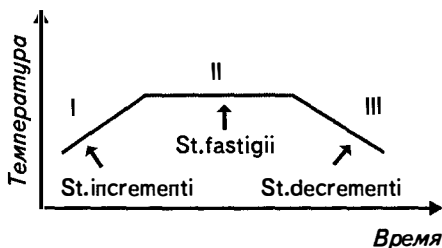


Рис.47. Стадии лихорадки

15.13. Объясните, как происходит повышение температуры тела в I стадию лихорадки.

В самом начале происходит резкое уменьшение теплоотдачи. В результате активации симпатoadренальной системы суживаются кровеносные сосуды кожи и конечностей, сокращаются гладкие мышцы, поднимающие волосы (у животных поднимается шерсть, у человека возникает признак "гусиной кожи").

Эти изменения имеют два следствия. С одной стороны, резкое ограничение теплоотдачи само по себе ведет к повышению температуры ядра. С другой стороны, уменьшается температура кожи, что вызывает возбуждение холодовых терморецепторов. Информация о снижении температуры "оболочки" поступает в центр терморегуляции, а оттуда в кору головного мозга — у человека возникает ощущение холода. Кроме того, происходит возбуждение подкорковых двигательных центров, в результате чего повышается тонус скелетных мышц, развивается дрожь (озноб). Увеличивается сократительный термогенез.

Наряду с этим происходит активация несократительного термогенеза, связанного с повышением скорости окислительных процессов. Большое значение при этом имеет повышение интенсивности клеточного дыхания в бурой жировой ткани под действием катехоламинов.

Таким образом, повышение температуры тела вначале обусловлено уменьшением теплоотдачи, а затем увеличением теплопродукции.

15.14. Объясните механизмы падения температуры тела при завершении лихорадки. Какие существуют варианты такого падения?

Как только прекращается действие интерлейкина-1 на центр терморегуляции, в нейронах "установочной точки" уменьшается содержание простагландинов E, что ведет к восстановлению чувствительности клеток к сигналам, поступающим от "термостата". Температура ядра начинает восприниматься как повышенная, в результате

чего активируется центр теплоотдачи и угнетается центр теплопродукции. Наибольшее значение при этом имеют две физиологические реакции: расширение кровеносных сосудов кожи и конечностей, увеличение потообразования и потоотделения. Эти реакции ведут к увеличению теплоотдачи и, как следствие, к уменьшению температуры тела.

Бывает два варианта падения температуры:

1) *критическое* падение — резкое уменьшение температуры на протяжении нескольких часов;

2) *литическое* падение — постепенное уменьшение температуры на протяжении нескольких суток.

Критическое падение может быть опасным, особенно у пожилых и у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в связи с возможным падением артериального давления и развитием коллапса.

15.15. Какие типы температурных кривых могут быть характерны для лихорадки? Какие факторы влияют на динамику изменения температуры тела при лихорадке?

К основным типам температурных кривых относятся: 1) *febris intermittens* — температура нормализуется один или несколько раз в сутки (гнойная инфекция, абсцессы, туберкулез); 2) *febris remittens* — колебания температуры составляют более 1°C в сутки, однако она не возвращается к норме (большинство вирусных и многие бактериальные инфекции); 3) *febris continua* — суточные колебания температуры составляют менее 1°C (брюшной и сыпной тиф); 4) *febris recurrens* — приступы повышения температуры чередуются с периодами ее нормализации, длящимися несколько суток (возвратный тиф, малярия).

Динамика изменений температуры при лихорадке определяется, с одной стороны, свойствами и особенностями жизненного цикла возбудителя, с другой, — околосуточными (циркадными) биологическими ритмами организма.

15.16. Почему лихорадку называют патологическим процессом?

Лихорадка является патологическим процессом, потому что в ней сочетаются два типа противоположных явлений: собственно патологические и защитно-компенсаторные. Их соотношение зависит от величины повышения температуры.

15.17. В чем состоит защитно-приспособительное значение лихорадки?

При лихорадке в организме создаются неблагоприятные условия для развития возбудителей инфекционных болезней и повышается ак-

тивность механизмов неспецифической и специфической резистентности организма. В частности:

а) угнетается размножение многих вирусов, усиливается образование интерферонов;

б) увеличивается фагоцитарная активность макрофагов и нейтрофилов;

в) повышается интенсивность синтеза антител;

г) возрастает чувствительность многих инфекционных возбудителей к действию лекарственных веществ.

15.18. Какие собственно патологические изменения могут возникать при лихорадке?

При температуре, превышающей 39°C , могут развиваться:

а) нарушения общего состояния — недомогание, головная боль, ощущение жара и др.;

б) расстройства обмена веществ;

в) повышение нагрузки на сердце (тахикардия, увеличение сердечного выброса) или уменьшение артериального давления при критическом падении температуры;

г) расстройства центральной нервной системы, которые могут проявляться бредом, галлюцинациями, а у детей от 5 мес до 5 лет развитием фебрильных судорог. Могут провоцироваться приступы эпилепсии;

д) если температура превышает 40°C , ослабляется фагоцитоз, нарушается жизнедеятельность и функциональная активность лимфоцитов, увеличивается чувствительность организма к действию некоторых экзотоксинов;

е) у беременных возможно нарушение развития плода, тератогенные эффекты.

15.19. В чем проявляется влияние лихорадки на обмен веществ?

Прежде всего, увеличивается основной обмен (на 10–12% при увеличении температуры на 1°C). Это вызывает увеличение потребления кислорода и питательных веществ. Поскольку аппетит у больного отсутствует, идет использование эндогенных источников энергии, человек теряет в весе.

Возрастает потребность организма в воде, поскольку увеличиваются нечувствительные потери воды через кожу и дыхательные пути. В связи с этим у маленьких детей и тяжелобольных может развиваться *обезвоживание*. С целью его предупреждения лихорадящим рекомендуют обильное питье.

При умеренной лихорадке ($38-39^{\circ}\text{C}$) частота дыхания и альвеолярная вентиляция возрастают в большей мере, чем образование углекислого газа. В связи с этим может развиваться гипокапния и, как следствие, *газовый алкалоз*. С целью его предупреждения рекомендуют пить подкисленную жидкость.

При высокой лихорадке (свыше 39°C) происходит мобилизация свободных жирных кислот и усиливается образование в печени кетонных тел. Кетонемия может привести к развитию *негазового ацидоза*.

При лихорадке развивается *отрицательный азотистый баланс*, обусловленный преобладанием катаболизма белков над их синтезом.

15.20. В чем состоит принципиальное различие между лихорадкой и гипертермией?

При *лихорадке* имеет место не нарушение, а перестройка терморегуляции. Организм сам поддерживает высокую температуру, поскольку “установочная точка” терморегуляторного центра настроена на более высокий уровень. Если лихорадящее животное охлаждать, то его температура не уменьшается, сохраняется высокой.

При *гипертермии* нарушена терморегуляция. Температура тела повышается вопреки стремлениям организма поддерживать температурный гомеостаз. “Установочная точка” терморегуляторного центра не меняется. Если животное с гипертермией охлаждать, то в результате резкого увеличения теплоотдачи температура тела начинает уменьшаться (рис. 48).

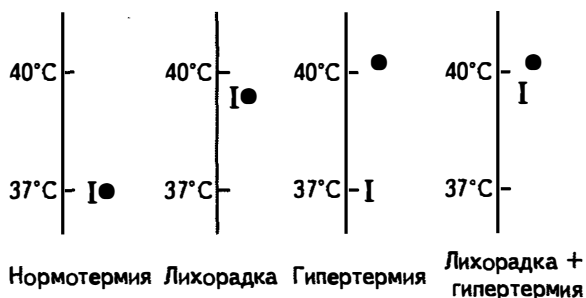


Рис.48. “Установочная точка” и температура при разных видах нарушений терморегуляции

15.21. Что является основным патогенетическим принципом жаропонижающей терапии?

Основным патогенетическим принципом жаропонижающей терапии является уменьшение “установочной точки” центра терморегуля-

ции, что достигается угнетением образования простагландинов Е с помощью ингибиторов циклоксигеназы (ацетилсалициловая кислота, индометацин, парацетамол) и ингибиторов фосфолипазы А₂.

15.22. Приведите примеры использования лихорадки с лечебной целью.

В настоящее время с лечебной целью применяют высокоочищенные препараты пирогенов — пирогенал, пирексаль и др. Пиротерапию используют для лечения поздних стадий сифилиса, костно-суставного туберкулеза и других инфекционных заболеваний.

Применение пирогенов при лечении сифилиса эффективно благодаря тому, что на поздних стадиях болезни возбудитель находится в головном мозге, куда затруднен доступ лекарственных препаратов и антител из-за наличия гематоэнцефалического барьера. Проницаемость этого барьера увеличивается при повышении температуры тела, при котором поднимается общая реактивность и улучшается течение болезни.

16. ПАТОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА. ОПУХОЛИ

16.1. Назовите основные виды изменений тканевого роста.

Различают два вида изменений тканевого роста: *гипербиотические* и *гипобиотические* процессы. К первым относятся: а) гипертрофия и гиперплазия; б) регенерация; в) опухоль. Ко вторым — а) атрофия; б) дистрофия и дегенерация.

16.2. Что такое опухолевый процесс? Какие существуют виды опухолей?

Опухолевым называется типический патологический процесс, сущность которого состоит в беспредельном, нерегулируемом разрастании ткани, не связанном с общей структурой пораженного органа и его функциями.

Выделяют два вида опухолей: *доброкачественные* и *злокачественные*.

16.3. Почему опухолевый процесс считают общебиологическим явлением?

Опухолевый процесс носит общебиологический характер, поскольку опухоли возникают как у животных, так и у растений. У всех видов многоклеточных живых организмов обнаруживаются опухоли (у насекомых, рыб, амфибий, рептилий, млекопитающих).

16.4. Существуют ли особенности в характере опухолевого процесса у человека и у разных видов животных?

У человека 90% всех злокачественных опухолей имеют эпителиальное происхождение, т.е. являются раком. В то же время у крупного рогатого скота, лошадей, свиней 80% злокачественных опухолей происходят из клеток крови, т.е. являются гемобластомами, а у собак 50% злокачественных новообразований представляют собой саркомы — опухоли из клеток соединительной ткани.

16.5. В чем состоят основные различия между доброкачественными и злокачественными опухолями?

1. Доброкачественные опухоли состоят из хорошо дифференцированных клеток. Эти опухоли сохраняют типичную структуру ткани, из которой произошли. В то же время злокачественные опухоли характеризуются потерей дифференцировки клеток, упрощением и атипизмом их строения.

2. Доброкачественные опухоли часто растут медленно, их рост может остановиться, а иногда наблюдается и обратное развитие (рег-

рессия). Для злокачественных опухолей, как правило, характерен быстрый рост, который спонтанно не останавливается. Самопроизвольная регрессия таких опухолей неизвестна.

3. Доброкачественные опухоли имеют капсулу и растут экспансивно, т.е. не прорастают в окружающие здоровые ткани, а раздвигают их. Рост злокачественных опухолей является инвазивным (инфильтративным). Они не имеют капсулы и прорастают в окружающие ткани.

4. Доброкачественные опухоли не метастазируют, в то время как злокачественные обычно дают метастазы.

5. Доброкачественные опухоли хорошо поддаются хирургическому лечению, летальных исходов, как правило, не бывает. Злокачественные опухоли при отсутствии лечения приводят к смерти.

16.6. Какие существуют методы экспериментального изучения опухолей?

Методами экспериментального моделирования опухолей являются индукция, трансплантация и эксплантация.

Метод индукции предусматривает воспроизведение злокачественных опухолей путем введения в организм канцерогенных факторов. Чаще всего с этой целью используют химические канцерогенные соединения и бесклеточные фильтраты опухолевой ткани, содержащие онкогенные вирусы. Кроме того, с целью индукции опухолей иногда используют физические воздействия (рентгеновское излучение, радионуклиды, ультрафиолетовое облучение).

Метод трансплантации — это перевивка опухоли от одного животного другому. Впервые осуществлена М.Новинским в 1876 г. Для успешной трансплантации опухоли важны следующие условия: а) пересадка должна осуществляться в пределах одного вида животных; б) перевивать следует живые жизнеспособные опухолевые клетки; в) трансплантацию надо производить в стерильных условиях во избежание воспалительного процесса в ткани.

Метод эксплантации — это выращивание опухоли в культуре ткани вне организма. Этот метод дает возможность изучать влияние различных факторов на опухолевый рост, осуществлять поиск средств терапии злокачественных опухолей.

16.7. Назовите основные причины возникновения злокачественных опухолей.

Существует три группы этиологических факторов: *химические*



М.А.Новинский
(1841–1914)

(канцерогенные вещества), *физические* (ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение, высокая температура, механическое воздействие), *биологические* (онкогенные вирусы).

16.8. Кто и как впервые доказал роль химических факторов в возникновении злокачественных опухолей?

В 1775 г. английский врач *П.Потт* впервые предположил, что химические соединения могут быть причиной рака. Этому послужили его наблюдения многочисленных случаев рака кожи мошонки молодых людей спустя несколько лет после работы трубочистами в детском возрасте. Таким образом была отмечена связь между заболеваниями раком трубочистов и загрязнением кожи сажей и смолой.

Однако только в 1915 г. японские ученые *Ямагива* и *Ишикава* подтвердили этот вывод в эксперименте. Они впервые воспроизвели злокачественную опухоль (рак кожи) путем длительного, на протяжении 6-ти месяцев втирания каменноугольной смолы в кожу уха кроликов.

В начале 30-х годов из каменноугольной смолы был выделен *3,4-бензпирен* — вещество, с действием которого и был связан канцерогенный эффект продуктов неполного сгорания угля.

16.9. Как классифицируют химические канцерогены?

Химические канцерогены — это вещества, способные вызывать развитие злокачественных опухолей.

I. По происхождению различают канцерогены *естественные* и *искусственные*.

II. По химическому строению канцерогены могут быть представлены: а) полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ); б) ароматическими аминами; в) нитрозосоединениями; г) микотоксинами; д) гетероциклическими углеводородами; е) аминоканцерогенами; ж) простыми соединениями (мышьяк, асбест и др.).

III. По отношению к организму химические канцерогены могут быть *экзогенными* и *эндогенными*.

IV. По механизму канцерогенного влияния различают канцерогены *прямого действия* и канцерогены *непрямого действия*.

16.10. Приведите примеры канцерогенов естественного и искусственного происхождения.

К канцерогенам естественного происхождения относятся продукты жизнедеятельности некоторых грибов (микотоксины) и продукты вулканической деятельности.

Источниками канцерогенов искусственного происхождения являются: 1) выбросы промышленных предприятий; 2) выхлопные газы авто-

мобилей; 3) табачный дым; 4) продукты неправильной кулинарной обработки пищи (использование пережаренных жиров, нарушение технологии копчения и др.).

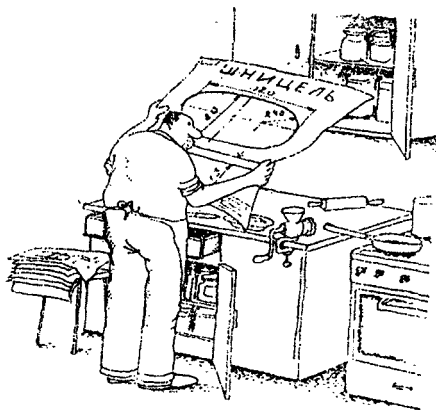


Рис.49. Нарушение технологии приготовления пищи может приводить к образованию канцерогенных соединений

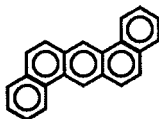
16.11. Охарактеризуйте канцерогенное действие полициклических ароматических углеводородов (ПАУ).

ПАУ — это соединения, которые имеют в структуре своих молекул несколько сопряженных бензольных ядер. Наиболее распространенными и изученными являются такие их представители, как 3,4-бензпирен, диметилбензантрацен (рис. 50). Они обнаруживаются в продуктах вулканической деятельности, выбросах промышленных предприятий, выхлопных газах автомобилей, табачном дыме, пищевых продуктах при неправильном их копчении и др.

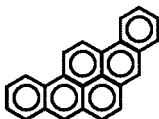
Главная особенность канцерогенного влияния ПАУ состоит в их *местном действии*. Это означает, что они вызывают развитие опухолей в тех органах и тканях, с которыми контактируют. Так, при втирании в кожу возникает рак кожи, при подкожном введении — саркома, при вдыхании —



3,4-Бензпирен



Дибензантрацен



Дибензпирен

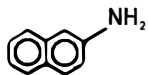
Рис.50. Некоторые канцерогенные ПАУ

рак легких, при поступлении с пищей — рак пищевода, желудка и кишок, при выделении с молоком — рак молочных желез.

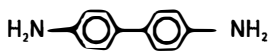
16.12. В чем состоит особенность канцерогенного действия ароматических аминов?



Анилин



2-Нафтиламин



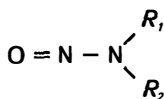
Бензидин

Рис.51. Канцерогенные ароматические амины

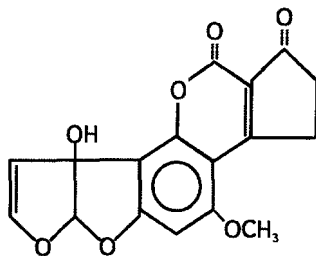
Рис.51. Канцерогенные ароматические амины
при введении 2-нафтиламина развивается рак мочевого пузыря, а при введении ДАБ — рак печени.

Ароматические амины — это соединения, содержащие в своей структуре бензольные кольца и аминогруппы. Канцерогенными свойствами обладают анилин и его производные, в частности, 2-нафтиламин, диметиламиноазобензол (ДАБ) (рис. 51). Эти соединения широко используются в промышленности как основа красителей, исходные вещества для синтеза лекарственных препаратов и производства взрывчатых веществ.

Характерной особенностью канцерогенного действия ароматических аминов является их *органопротность*. Независимо от пути поступления или введения вещества опухоли возникают в определенных органах. Так, при введении



Нитрозосоединения



Афлатоксин В₁

Рис.52. Некоторые канцерогенные соединения

16.13. Чем характеризуется канцерогенное влияние нитрозосоединений?

К нитрозосоединениям относятся нитрозамины и нитрозамиды (рис. 52). В опытах на животных показано, что 90% всех изученных нитрозосоединений обладают канцерогенным действием. Многие вещества этого класса вызывают образование опухолей после однократного введения в сравнительно небольших дозах. Не обнаружено ни одного вида животных (изучалось 40 видов от рыб до приматов), которые были бы устойчивы к канцерогенному действию нитрозосоединений. Очень чувствительным к их влиянию является и организм человека.

Нитроамины могут образовываться в желудке человека из неканцерогенных предшественников (нитритов, аминокислот, амидоприна) при наличии соляной кислоты.

Для канцерогенного действия нитрозосоединений характерна *органоотропность*. Есть вещества, которые избирательно вызывают развитие опухолей головного мозга, почек, печени, желудка и др.

16.14. Приведите примеры канцерогенного действия продуктов жизнедеятельности грибов.

Среди продуктов жизнедеятельности грибов (плесени), обладающих канцерогенным действием, наиболее изучен *афлатоксин В*. Этот микотоксин является гетероциклическим соединением и продуцируется плесенью *Aspergillus flavum* (см. рис. 52). Канцерогенное действие афлатоксина проявляется в очень малых дозах — 0,02 мг/кг массы. Для сравнения, токсическое действие цианида калия проявляется в дозах, превышающих указанную в несколько десятков раз.

С влиянием микотоксинов связывают развитие первичного рака печени у представителей племени Банту в Африке. Климат территории, на которой проживает это племя, очень влажный, поэтому продукты питания быстро покрываются плесенью. По существующей в тех местах традиции такие продукты пригодны к использованию. Анализы показали, что в потребляемой пище содержится афлатоксин В.

16.15. Какое содержание вкладывают в понятие “эндогенные канцерогены”?

Эндогенными называют канцерогены, которые образуются в организме из его нормальных компонентов.

Окончательно не доказано, однако есть основания полагать, что в организме при нарушении обмена веществ могут образовываться канцерогенные полициклические ароматические углеводороды. Их источниками могут быть холестерин, желчные кислоты, стероидные гормоны.

ны. В частности, показано, что обработка *in vitro* желчных кислот приводит к появлению *метилхолантрена* — представителя ПАУ, обладающего сильным канцерогенным действием.

Кроме того, эндогенные канцерогены могут появляться при нарушении обмена некоторых аминокислот, в частности, триптофана.

16.16. В каких опытах доказывается возможное участие гормонов в возникновении злокачественного опухолевого роста?

При нарушении регуляции секреции *тропных гормонов аденогипофиза* (при нарушении механизмов обратной связи) их количество в крови может существенно возрасти. Влияя на органы-мишени, они могут стимулировать пролиферацию клеток и развитие опухоли.

Подобная возможность демонстрируется в следующем опыте. У животного удаляют один яичник, а второй пересаживают в селезенку. Кровь от селезенки поступает в печень, где эстрогены, образовавшиеся в яичнике, разрушаются. К гипофизу поступает кровь, в которой мало эстрогенов. Это вызывает стимуляцию образования гонадотропных гормонов. Последние, действуя на яичник, усиливают секрецию половых гормонов, однако их по-прежнему мало в крови, поступающей в гипофиз, поскольку происходит разрушение эстрогенов в печени. Постоянное стимулирующее действие гонадотропных гормонов на яичник вызывает пролиферацию его клеток и в большом количестве случаев развитие злокачественных опухолей.

16.17. Что такое химические канцерогены прямого и непрямого действия? Дайте их сравнительную характеристику.

Канцерогены прямого действия — это высокоактивные химические соединения, в частности лактоны, хлорэтиламины, эпоксиды. Они способны непосредственно взаимодействовать со структурами клеток и вызывать развитие опухоли. Эти соединения не требуют каких-либо превращений в организме для проявления своего канцерогенного действия.

Имея высокую реакционную способность, прямые канцерогены не могут накапливаться в окружающей среде (при взаимодействии с компонентами внешней среды они разрушаются). Поэтому, с точки зрения гигиены, они не представляют большой опасности для человека как факторы канцерогенеза.

Канцерогены непрямого действия — это инертные по своим химическим свойствам соединения. К ним, в частности, относятся полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения, афлатоксины. Обладая низкой реакционной способностью, указанные канцерогены могут накапливаться в ок-

ружающей среде и поэтому представляют большую опасность для человека.

Канцерогенными эти соединения становятся в организме только после ряда химических ферментативных превращений, в результате которых образуются их активные формы — собственно канцерогены (рис. 53). Подобным образом из ПАУ образуются эпоксиды, из ароматических аминов — гидроксиламины, из нитрозаминов — алкильный радикал. Эти формы канцерогенов оказывают влияние на генетический аппарат клетки и вызывают ее превращение в опухолевую.

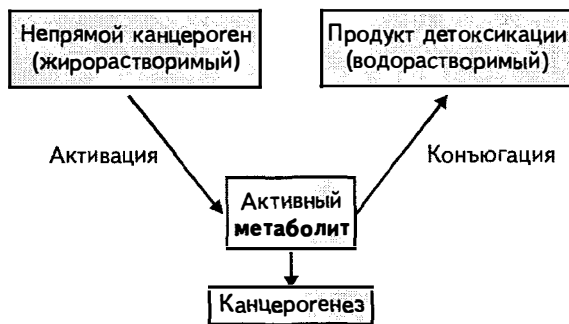


Рис.53. Превращения канцерогенов непрямого действия в печени

16.18. Какие свойства химических веществ обуславливают их канцерогенное действие?

В 60-е годы супруги Миллер показали, что канцерогенное действие химических соединений связано с наличием в их структуре *положительно заряженной (электрофильной) группы*. В молекулах канцерогенов прямого действия такая группа появляется сразу же при растворении вещества в воде. В случае канцерогенов непрямого действия электрофильная группа образуется в процессе ферментативных превращений вещества в организме.

Так, продуктами преобразования ПАУ, содержащими положительно заряженную группу, являются эпоксиды. Супруги Пульман показали, что канцерогенными свойствами обладают эпоксиды, в молекуле которых атом кислорода присоединен к так называемой К-зоне (от нем. слова Krebs — рак). Позже было установлено, что наиболее канцерогенными являются эпоксиды с атомом кислорода в бей-участке молекулы ПАУ (от англ. bay — залив) (рис. 54).

Таким образом, зная химическое строение молекулы ПАУ, можно предсказать канцерогенные свойства вещества.

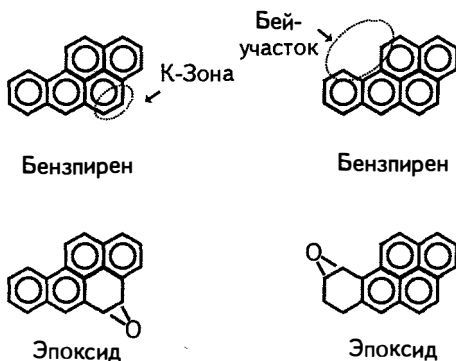


Рис.54. Химические свойства канцерогенных ПАУ

16.19. Какие стадии проходит химический канцерогенез? В чем их сущность?

В химическом канцерогенезе выделяют три стадии: инициацию, промоцию и опухолевую прогрессию.

Сущность *инициации* состоит в том, что под влиянием химического канцерогена происходит трансформация клетки, т.е. превращение ее из нормальной в опухолевую.

Во время *стадии промоции* трансформированная клетка получает стимул к размножению, опухоль начинает расти. Вещества, стимулирующие размножение трансформированных клеток, получили название *промоторов*. Сами они могут быть и неканцерогенными. Очень сильными промоторами являются фоболовые эфиры, которые активируют протеинкиназу С, принимающую участие в регуляции клеточного деления.

Между инициацией и промоцией может пройти много времени (иногда годы). Большинство изученных химических канцерогенов являются полными, т.е. проявляют свойства и инициаторов, и промоторов.

Опухоловая прогрессия — это качественные изменения свойств опухоли в процессе ее развития. Как правило, со временем опухоль приобретает все более и более злокачественные свойства.

16.20. Чем объясняется явление опухоловой прогрессии?

Опухоловые клетки отличаются высокой изменчивостью, поэтому их популяция неоднородна. Идет постоянная борьба клеток за выживание в неблагоприятных условиях существования (дефицит субстратов, кислорода и т.д.). Это является основой естественного их отбора — вы-

живают только те, которые наиболее приспособлены к существованию в таких условиях. А наиболее приспособленными являются наиболее просто устроенные опухолевые клетки, которые утратили свои специализированные функции и сохранили только свойство беспредельного деления. Таким образом идет дальнейшее озлокачивание (малигнизация) опухоли — главное направление опухолевой прогрессии.

16.21. Какие физические факторы могут иметь значение в возникновении злокачественных опухолей?

Среди факторов физической природы к этиологии опухолей могут иметь отношение: 1) ионизирующая радиация; 2) ультрафиолетовое излучение; 3) механическое воздействие (длительное давление на ткани); 4) высокая температура.

Роль *ионизирующей радиации* доказывается в эксперименте и многочисленными клиническими наблюдениями. Радиационный канцерогенез был выявлен уже через 7 лет после открытия рентгеновского излучения. Первой его жертвой стал первый производитель рентгеновских трубок Фрикен, который проверял качество своей продукции на собственных руках. У него возник рак кожи.

При длительном пребывании белых крыс на солнце у них часто развивается рак кожи, что связывают с влиянием *ультрафиолетового излучения*.

Развитие опухоли в области имплантации животным пластинок, изготовленных из химически инертного материала (*“пластмассовый” канцерогенез*), возникновение рака в месте длительного давления на кожу кангри (специальной сумки, в которой жители Индии носят уголь) — это примеры возможного значения *механических факторов* в канцерогенезе.

Наконец, частое возникновение опухолей полости рта у пастухов горных районов, которые пьют очень горячий чай, наводит на мысль о возможной роли *высокой температуры* в развитии опухолей.

16.22. Назовите основные закономерности канцерогенного действия ионизирующего излучения.

Хотя для развития опухолей имеют значение доза и вид излучения, нет линейной зависимости между частотой возникновения опухолевого роста и поглощенной дозой. Нет также и минимальной пороговой дозы, так что любое излучение в любой дозе является потенциально опасным. При прочих равных условиях продолжительное и постоянное воздействие низких доз, с точки зрения канцерогенеза, значительно опаснее, чем кратковременное воздействие большими дозами.

16.23. Что такое “пластмассовый” канцерогенез? В чем его особенности?

В эксперименте было показано, что после имплантации пластмассовых пластинок под кожу в этом участке часто развивается злокачественная опухоль. Данное явление получило название “пластмассового” канцерогенеза. Были установлены следующие его закономерности.

1. Для возникновения опухоли материал, из которого сделаны пластинки, не имеет особого значения. Этому выводу послужили результаты исследования многих веществ, среди которых целлофан, полиэтилен, тефлон, стекло, золото, платина и др. Если из вещества сделать пластинку и имплантировать ее — опухоль есть, если пластинку измельчить и ввести в ткань полученный порошок — опухоль не развивается.

2. Решающее значение имеет размер пластинки. Опухоль возникает при имплантации пластинок размерами не менее $0,5 \times 0,5$ см.

3. Пластинка должна быть сплошной, т.е. не иметь отверстий (перфораций).

В соответствии с одной из гипотез, вокруг пластинки образуется соединительнотканная капсула, среди коллагеновых волокон которой находятся единичные клетки. Они оказываются оторванными от других клеток и посылаемых ими сигналов, регулирующих интенсивность пролиферативных процессов. В связи с этим создаются условия, которые способствуют перерождению нормальных клеток в опухолевые.

16.24. Кем и в каких экспериментах была доказана роль вирусов в возникновении опухолей?

Экспериментальными доказательствами вирусного происхождения опухолей считается их возникновение после введения животным бесклеточных фильтратов опухолевой ткани. Такие фильтраты готовят из суспензии опухолевых клеток, пропуская ее через фарфоровые фильтры, задерживающие бактерии и клетки ткани (рис. 55).



Ф.Паус
(1879–1970)

Впервые в 1908 г. В.Эллерман и О.Банг подобным образом воспроизвели лейкоз у кур, вводя бесклеточные фильтраты лейкозных клеток.

В 1910 г. Ф.Паус вызвал саркому у кур введением бесклеточного фильтрата саркоматозной ткани. За эти исследования он в 1966 г. был удостоен Нобелевской премии.

В 1932 г. Р.Шоуп сообщил о выделении вируса из доброкачественной опухоли кроликов — фибромы, а несколько позже — из папилломы.

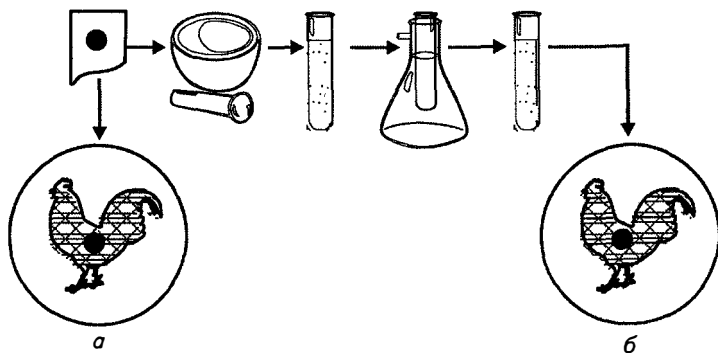


Рис.55. Перевивка опухоли клеточным и бесклеточным материалом:

а — клеточная перевивка; *б* — перевивка фильтратом, не содержащим клеток

В 1934 г. *Б.Люке* обнаружил в ядрах раковых клеток почек леопардовой лягушки тельца-включения, напоминающие таковые при вирусных инфекциях. Затем он воспроизвел опухоль введением животным высушенного экстракта опухолевых клеток.

В 1936 г. *Дж.Биттнер* открыл “фактор молока” (фактор Биттнера), который вызывал рак молочных желез у мышей. Дальнейшие исследования показали, что этот фактор является вирусом, передающимся от матери детенышам с молоком.

В 1951 г. *Л.Гросс* впервые воспроизвел лейкоз у мышей введением бесклеточных фильтратов опухолевых клеток новорожденным животным. Эти исследования доказали возможность вирусной этиологии злокачественных опухолей и у представителей млекопитающих.

16.25. Какие ДНК-содержащие вирусы являются онкогенными для животных и человека?

К онкогенным ДНК-содержащим вирусам относятся:

а) *папова-вирусы*. Они вызывают развитие у животных трех видов опухолей: папилломы, полиомы и опухоли, возникающей под действием вакуолизирующего вируса SV-40;

б) *аденовирусы*. Онкогенными для животных являются аденовирусы 12, 18 и 31-го типов;

в) *герпес-вирусы*, в частности, *вирус Эпштейна–Барр*.

Что касается человека, то в одних случаях доказано, а в других есть основания полагать, что причиной некоторых опухолей являются: а) вирус Эпштейна–Барр (вызывает лимфому Беркита, назофарингеальный рак); б) вирус гепатита В (может быть причиной рака печени);

в) вирус папилломы человека (вызывает доброкачественные опухоли кожи, женских гениталий, гортани).

16.26. Какие РНК-содержащие вирусы являются онкогенными для животных и человека?

Все онкогенные РНК-содержащие вирусы относятся к семейству *ретровирусов*. Общим их свойством является наличие в вирусном геноме гена, кодирующего структуру фермента ревертазы, известного еще как обратная транскриптаза, или РНК-зависимая ДНК-полимераза. Этот фермент обеспечивает синтез двуспиральной ДНК на матрице односпиральной РНК. Вследствие этого образуется ДНК-копия ретровируса, которая получила название ДНК-провируса.

В зависимости от онкогенности ретровирусы разделяют на две группы.

I. Остротрансформирующие ретровирусы. Очень онкогенны, вызывают развитие опухолей после короткого латентного периода. Эти вирусы имеют в своем геноме онкоген, поэтому в основе трансформации клеток в опухолевые лежит *эпигеномный механизм*. К указанной группе, в частности, относятся вирусы острых лейкозов у птиц, мышей и саркомы Рауса у кур.

II. Медленнотрансформирующие ретровирусы. Вызывают развитие опухолей после длительного латентного периода. Эти вирусы не имеют в своем составе онкогена, поэтому основной механизм их трансформирующего действия — мутационный. К вирусам этой группы относятся вирусы лимфолейкозов.

Онкогенным ретровирусом человека является *вирус Т-клеточной лимфомы-лейкемии*. Он передается от человека человеку при длительных интимных контактах, переливании крови. Следует отметить, что этот лимфотропный вирус имеет большое сходство с вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающими СПИД.

16.27. Назовите этапы вирусного онкогенеза.

I. Рецепция вируса. Происходит взаимодействие вирусной частицы с определенными структурами плазматической мембраны клетки (рецепторами). Отсутствием соответствующих рецепторов объясняется видовой иммунитет к вирусной инфекции.

II. Раздевание и проникновение вируса в клетку (*интернализация*).

III. Объединение (*интеграция*) вирусного генома с геномом клетки. Это центральный и обязательный этап вирусного онкогенеза. В случае ДНК-содержащих онковирусов происходит встраивание вирусной ДНК в ДНК клетки, в случае РНК-содержащих вирусов — встраивается ДНК-провирус, образующийся под влиянием фермента ревертазы.

IV. Постоянное пребывание (*персистенция*) вируса в геноме клет-

ки. При этом вирус размножается вместе с клеткой. Такое течение вирусной инфекции называется *абортивным*. Абортивное течение является непременным условием превращения клетки в опухолевую под влиянием вируса.

V. *Трансформация клетки.*

VI. *Промоция.*

VII. *Опухолевая прогрессия* (см. вопр.16.19 и 16.20).

16.28. Назовите факторы, от которых зависит трансформирующее действие вирусов на клетки.

I. Факторы, которые определяются свойствами вируса. К ним, в частности, относится так называемая структурная дефектность вируса. Структурно дефектными называются вирусы, которые в процессе размножения и формирования вирусных частиц утратили часть своего генома. Они способны проникать в клетку и объединяться с ее геномом, однако не способны к репродукции. В этом случае единственно возможным вариантом вирусной инфекции является ее абортивное течение, которое и увеличивает вероятность трансформации клетки под влиянием структурно дефектных вирусов.

Кроме того, для механизмов онкогенного действия вирусов имеет значение наличие или отсутствие в их геноме *вирусного онкогена*.

II. Факторы, которые определяются свойствами клеток. К ним относятся наличие соответствующих *рецепторов* на поверхности клеток, *период клеточного цикла*, во время которого вирус попадает в клетку. Интеграция генома вируса с геномом клетки возможна только в синтетическую фазу (фазу S) или в период, непосредственно предшествующий ей (конец фазы G₁). Этим, в частности, объясняется то обстоятельство, что высокодифференцированные клетки, которые утратили способность к делению, являются устойчивыми к действию онкогенных вирусов.

Кроме того, клетка становится чувствительной к онкогенным вирусам, если в ней отсутствуют условия для синтеза всех белков вирусной частицы. В таких условиях невозможна репродукция вируса и вирусная инфекция протекает по абортивному типу, при котором увеличивается вероятность трансформации клетки. Подобное явление получило название *функциональной дефектности вируса*.

16.29. Что такое вирусные онкогены?

Вирусные онкогены — это гены вируса, с функционированием которых связано превращение нормальных клеток в опухолевые. Белки — продукты вирусных онкогенов — нарушают регуляцию процессов клеточного деления и таким образом вызывают трансформацию клетки (эпигеномный механизм канцерогенеза).

16.30. Что такое протоонкогены?

Протоонкогены — это собственные гены клеток, которые несут информацию о структуре белков, принимающих участие в регуляции клеточного деления. Протоонкогены являются клеточными аналогами вирусных онкогенов.

Считают, что вирусные онкогены представляют собой протоонкогены, попавшие в геном вирусов в результате длительной эволюции последних. Это объясняется тем, что вирусы, проходя через клетки, могут “воровать”, т.е. прихватывать с собой клеточные гены.

Протоонкогены есть во всех клетках. Однако в одних клетках они всю жизнь репрессированы, т.е. “молчат”, в других они “работают” только в период эмбриогенеза, а в остальных — функционируют в соответствии с поступающими регуляторными сигналами.

16.31. Как классифицируют вирусные онкогены и протоонкогены?

В зависимости от продуктов, информацию о которых несут онкогены вирусов и протоонкогены клеток, их делят на следующие группы (рис. 56).

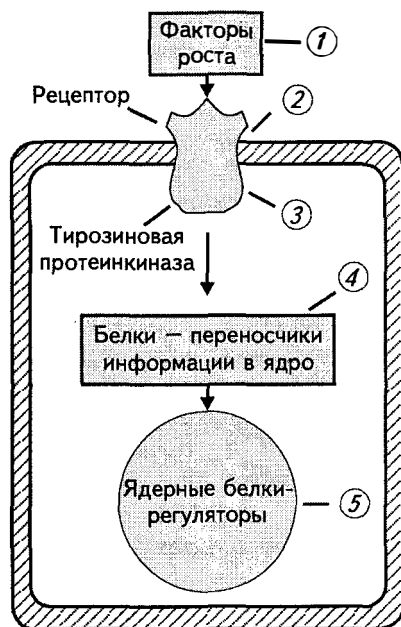


Рис.56. Продукты протоонкогенов и вирусных онкогенов

1. Онкогены, кодирующие *факторы роста* или их аналоги.

Например, *sis*-онкоген вируса саркомы обезьян и аналогичный протоонкоген клеток кодируют структуру фактора роста тромбоцитарного происхождения.

2. Онкогены, кодирующие *клеточные рецепторы к факторам роста*.

Например, онкоген вируса лейкоза кур *erb-B* несет информацию о видоизмененном рецепторе к эпидермальному фактору роста.

3. Онкогены, кодирующие *тирозинспецифические протеинкиназы*.

Примером может служить *src*-онкоген вируса саркомы Рауса и соответствующий протоонкоген клеток.

4. Онкогены, кодирующие *структуру белков, переносящих информацию от рецепторов плазматической мембраны клетки к ядру*.

Примером является *gas*-онкоген вируса саркомы крыс, несущий информацию о цитоплазматическом ГТФ-связывающем белке.

5. Онкогены, кодирующие *структуру ядерных белков-регуляторов*.

К ним, в частности, относится *myc*-онкоген вируса миелоцитоза кур.

Продукты вирусных онкогенов являются аналогичными продуктам протоонкогенов, т.е. собственным белкам клеток, принимающим участие в регуляции клеточного деления. Однако есть и некоторые отличия, связанные с различиями в структуре вирусных онкогенов и протоонкогенов. Именно эти различия делают продукты вирусных онкогенов собственно онкогенными для клетки.

16.32. Что такое клеточные онкогены? Назовите основные механизмы превращения протоонкогенов в клеточные онкогены.

Клеточные онкогены (трансформирующие гены) — это протоонкогены, которые приобрели способность трансформировать клетку, т.е. превращать ее в опухолевую. Перенос таких генов в другие, здоровые клетки вызывает трансформацию последних.

В настоящее время доказано существование следующих механизмов превращения протоонкогенов в клеточные онкогены.

I. Дерепрессия протоонкогена. Может произойти либо в результате нарушения структуры, а следовательно, и функции соответствующего антионкогена, либо вследствие мутаций в генах-репрессорах, блокирующих деятельность (экспрессию) протоонкогена.

II. Повышение экспрессии протоонкогена. Наблюдается тогда, когда белок — продукт протоонкогена образуется и в норме, однако его очень мало. Под влиянием определенных генетических факторов образование такого продукта иногда существенно повышается. Указанное явление может быть обусловлено следующими конкретными механизмами:

- а) *амплификация генов* (увеличение количества их копий);
- б) *хромосомные мутации* — транслокации;
- в) влияние *вирусных промоторов и усилителей* (так действуют ретровирусы, не имеющие в своем составе онкогена);
- г) влияние *мигрирующих генов* самой клетки (транспозонов).

III. Качественные изменения протоонкогена, вызывающие образование видоизмененного продукта. Эти изменения, как правило, обусловлены точечными мутациями протоонкогена.

16.33. Что такое антионкогены?

Антионкогены — это клеточные гены, продукты которых вызывают репрессию протоонкогенов.

Потеря антионкогенов (делеция) или мутации в них, приводящие к образованию неактивных продуктов, могут иметь своим следствием дерепрессию протоонкогенов и трансформацию клетки, т.е. образование злокачественной опухоли.

16.34. Какие молекулярные механизмы могут лежать в основе вирусного онкогенеза?

I. Продукты вирусного онкогена нарушают регуляцию клеточного деления и таким образом вызывают трансформацию клетки. Такой механизм получил название **эпигеномного**. Он реализуется в случае действия вирусов, содержащих в своем геноме онкогены. С этим механизмом, в частности, связано влияние на клетки остротрансформирующих ретровирусов.

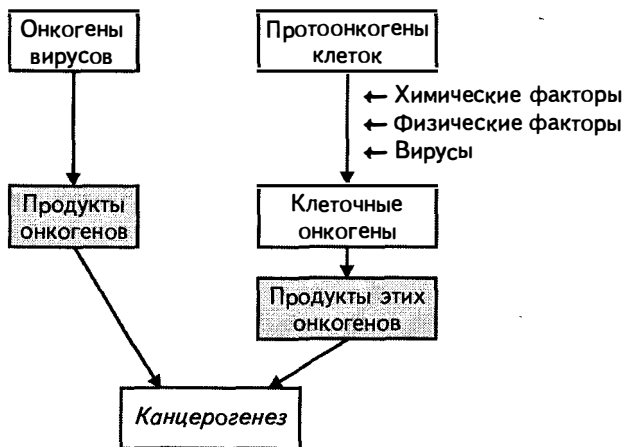


Рис.57. Механизмы канцерогенеза

II. Под действием промоторов и усилителей вирусов, внедрившихся в геном клетки, происходит активация собственных протоонкогенов, и они превращаются в клеточные онкогены, трансформирующие клетку. Это так называемый мутационный механизм вирусного канцерогенеза. Он проявляется при действии вирусов, лишенных онкогенов, в частности, медленнотрансформирующих ретровирусов (рис. 57).

16.35. С какими молекулярными механизмами может быть связан канцерогенез, вызванный действием химических и физических факторов?

При действии химических и физических канцерогенных факторов возможны следующие молекулярные изменения, приводящие к превращению клетки в опухолевую.

1. Точечные мутации протоонкогенов.
2. Мутации антионкогенов, регулирующих экспрессию протоонкогенов.
3. Хромосомные аберрации.
4. Образование дефектных вирусов, вследствие чего они получают онкогенные свойства.
5. Влияние на системы естественной и специфической противоопухолевой резистентности, в частности, развитие состояния иммунодепрессии.

Таким образом, значение химических и физических факторов как факторов канцерогенеза может состоять в том, что они влияют: а) на клетки, вызывая образование клеточных онкогенов из протоонкогенов (мутационный механизм канцерогенеза); б) на вирусы, изменяя их структуру и свойства; в) на организм в целом, нарушая механизмы противоопухолевой защиты.

16.36. Назовите особенности роста злокачественных опухолевых клеток в условиях *in vitro*.

1. *Отсутствие контактного торможения.*

Нормальные клетки в культуре делятся до тех пор, пока не образуется монослой, покрывающий дно сосуда. При этом деление прекращается (контактное торможение).

Опухолевые клетки размножаются все время, образуя многослойную структуру (контактное торможение отсутствует).

2. *Способность к делению без прикрепления к какой-либо поверхности.*

Опухолевые клетки, в отличие от нормальных, могут делиться, плаывая в жидкости и сохраняя сферическую форму.

3. Для роста опухолевых клеток *не обязательно наличие* в среде *сыворотки крови*.

Деление нормальных клеток требует наличия в культуральном растворе не только питательных веществ и кислорода, но и сыворотки крови в концентрации от 10 до 30%. Считают, что последняя содержит белки, которые являются факторами роста для нормальных клеток.

4. *Иммортилизация* (бессмертие) — отсутствие предела клеточного деления.

Нормальные клетки в культуре после определенного числа пересадок из сосуда в сосуд постепенно утрачивают способность к делению, культура стареет и клетки в конце концов погибают. Существует так называемый *лимит Хейфлика* — генетически запрограммированное максимальное количество делений, которое может осуществить клетка.

В опухолевых клетках лимит Хейфлика отсутствует, их деление при создании соответствующих условий не имеет предела.

16.37. Назовите основные особенности роста злокачественных опухолей *in vivo*.

1. *Моноклональность происхождения*. Опухоль растет “сама из себя”, т.е. происходит из одной трансформированной клетки. Другие рядом расположенные клетки в процесс опухолевого перерождения не вовлекаются.

2. *Автономность роста* — независимость роста опухоли от регуляторных влияний организма (нервной системы, гормонов, факторов роста, ингибиторов пролиферации). Для некоторых опухолей такая автономность не абсолютна, а относительна.

3. *Анаплазия* — приобретение опухолевыми клетками свойств, характерных для эмбрионального этапа развития организма. Другими словами, опухолевые клетки своими структурными, функциональными, биохимическими, иммунологическими свойствами напоминают эмбриональные клетки.

4. Появление в опухолевых клетках большого количества *хромосомных аберраций*. В клетках злокачественной опухоли закономерно встречаются такие виды хромосомных нарушений, как транслокация, делеция, инверсия, дупликация (подробно см. разд.6).

5. *Опухолевая прогрессия* (см. вопр.16.19 и 16.20).

6. *Инвазивность*.

7. *Метастазирование*.

16.38. С какой скоростью растут злокачественные опухоли? Какими факторами она определяется?

Теоретические расчеты показали, что при условии, когда все опухолевые клетки постоянно делятся, можно выделить два периода развития опухоли.

Первый — это период от появления одной опухолевой клетки до образования опухоли, которая содержит 10^9 клеток. Для этого необходимо 30 удвоений, т.е. 90 сут. Масса такой опухоли составляет приблизительно 1 г — это минимальная по величине опухоль, которую можно обнаружить в организме с помощью современных методов исследования.

Второй период — это период, во время которого количество клеток в опухоли возрастает от 10^9 до 10^{12} . Для этого необходимо только 10 удвоений, т.е. 30 сут. Масса опухоли в конце второго периода должна составлять около 1 кг — это максимально возможная по величине злокачественная опухоль, еще совместимая с жизнью.

Однако в естественных условиях скорость роста опухоли значительно меньше, потому что не все клетки делятся, а многие погибают. На скорость роста злокачественной опухоли влияют следующие факторы.

1. *Продолжительность митотического цикла* опухолевых клеток. Для большинства из них она составляет от 20 до 60 ч.

2. *Величина пролиферативного пула* (ростовой фракции) — показателя, отражающего процент клеток опухоли, которые пребывают в состоянии деления. В некоторых опухолях он достигает 30%.

3. *Скорость гибели* опухолевых клеток. Она довольно большая. Есть опухоли, в которых на 100 вновь образованных клеток приходится 80–90 погибших.

Причинами гибели клеток в опухоли являются: а) дефицит питательных веществ; б) высокая чувствительность к действию повреждающих факторов; в) уничтожение защитными противоопухолевыми системами организма.

16.39. Какими нарушениями обмена веществ характеризуются злокачественные опухоли?

I. Нарушения белкового обмена. В клетках злокачественной опухоли извращается биосинтез белков: исчезают многие собственные белки, в частности, некоторые поверхностные антигены, в то же время появляются не свойственные клеткам белки вирусного и эмбрионального происхождения, ферменты эктопического синтеза гормонов. В опухолевой ткани уменьшается интенсивность катаболизма белков, нарушается образование некоторых необходимых опухоли аминокислот, в частности L-аспарагина. Поскольку опухоль интенсивно поглощает из крови огромное количество аминокислот, ее называют “ловушкой” азота.

II. Нарушения углеводного обмена. Для злокачественной опухоли характерны низкая интенсивность тканевого дыхания, высокая активность гликолиза, ослабленный эффект Пастера. В связи с этим

опухоль нуждается в больших количествах глюкозы. Поглощая ее из крови, она “обкрадывает” организм, что может быть причиной развития гипогликемии. В связи с этим злокачественную опухоль называют “*ловушкой*” глюкозы.

III. Нарушения жирового обмена. В опухолевой ткани уменьшается синтез жирных кислот из глюкозы и ацетата. Все необходимые липиды опухоль получает из крови, поглощая липопротеины очень низкой плотности и комплексы альбуминов с жирными кислотами.

16.40. Что такое инвазивность опухоли? Как злокачественные клетки прорастают в окружающую ткань?

Инвазивность — это способность злокачественной опухоли прорастать в окружающие ткани.

Основу инвазии составляют три процесса.

1. *Прикрепление опухолевых клеток к коллагеновым волокнам интерстициальной ткани.* Это происходит благодаря наличию на поверхности опухолевых клеток рецепторов к *фибронектину*, что способствует образованию “фибронектиновых мостиков” между клетками опухоли и коллагеном I и III типов.

2. *Деградация интерстициальной соединительной ткани.* После прикрепления к коллагену опухолевые клетки активируются и начинают выделять ферменты: коллагеназы I и III типов, эластазу, катепсины, плазмин. Все они подвергают гидролитическому расщеплению волокнистые структуры соединительной ткани и компоненты основного межуточного вещества. Этим создается путь для миграции клеток, для продвижения их в здоровую ткань.

3. *Собственно миграция опухолевых клеток.* Давление, создаваемое в процессе деления, направляет опухолевые клетки в претерпевшую изменения интерстициальную ткань. Кроме того, часть клеток опухоли имеет собственную подвижность и обладает свойством хемотаксиса. Их хемотаксис стимулируется продуктами дегградации соединительной ткани.

16.41. Что такое метастазирование? Как оно осуществляется?

Метастазирование — это способность злокачественной опухоли давать вторичные опухолевые узлы (*метастазы*) в отдаленных от первичной опухоли частях организма.

Процесс метастазирования состоит из трех этапов.

I. Выход опухолевых клеток из ткани в лимфатические или кровеносные сосуды — **интравазация**. Этому предшествует прикрепление

опухолевых клеток к компонентам базальной мембраны сосудов. В основе такого прикрепления лежит образование “ламининовых мостиков” между поверхностью клеток опухоли и коллагеном IV типа базальной мембраны. Гликопротеид *ламинин* является компонентом межучасточного вещества базальной мембраны. Некоторые наиболее злокачественные клетки сами способны продуцировать это вещество. Ламинин, с одной стороны, взаимодействует с так называемыми ламининовыми рецепторами опухолевых клеток, а с другой, — с химическими группами коллагена IV типа.

II. Транспорт опухолевых клеток лимфой и кровью — **диссеминация**. Из клеток опухоли, проникших в сосуды, образуются опухолевые эмболы. Их образование связано с агрегацией опухолевых клеток. В этом процессе обязательно участвуют тромбоциты.

III. Выход опухолевых клеток из сосудов в ткани и образование вторичных очагов (метастазов) — **экстравазация**. Для локализации метастазов имеют значение местонахождение первичной опухоли, путь метастазирования (лимфогенный или гематогенный), рецепторное взаимодействие опухолевых клеток с эндотелием сосудов. Последним, в частности, объясняется факт специфической локализации метастазов некоторых опухолей (рака простаты в кости, бронхокарциномы в головной мозг и надпочечники, нейробластомы в печень и т.д.).

16.42. Как влияет опухоль на организм в целом? Почему развивается раковая кахексия?

Развитие злокачественной опухоли может проявляться тремя группами общих нарушений в организме.

I. Раковая кахексия — общее истощение. Характеризуется резким уменьшением массы тела, слабостью, отсутствием аппетита, анемией. Возникновение раковой кахексии объясняют следующими явлениями:

а) опухоль захватывает из крови большие количества глюкозы (“ловушка глюкозы”), в результате чего развивается гипогликемия и происходит энергетическое “обкрадывание” организма;

б) опухоль захватывает из крови большие количества аминокислот (“ловушка азота”). Происходит пластическое “обкрадывание” организма;

в) из погибающих опухолевых клеток в кровь поступают токсические продукты — *токсогормоны*. Они обуславливают явления общей интоксикации;

г) из опухолевых клеток выходит много недоокисленных продуктов — развивается *негазовый ацидоз*;

д) в результате выхода ферментов из погибших опухолевых клеток в кровь развивается *ферментемия*;

е) при локализации опухоли в пищеварительном канале нарушаются функции *пищеварительной системы*.

II. Общие проявления, связанные с местными изменениями тканей. К этой группе относятся образование язв, вторичные инфекции, кровотечения, болевой синдром.



Р.Е.Кавецкий
(1899–1978)

III. Паранеопластические синдромы. Они часто сопровождают развитие опухолей, однако их патогенез и связь со злокачественным опухолевым ростом остаются не выясненными.

К этой группе относятся: а) эндокринопатии; б) гиперкальциемия; в) нервно-мышечный синдром (миастения, нарушения центральной и периферической нервной системы); г) дерматологические нарушения; д) поражения костей и суставов; е) сосудистые и гематологические нарушения (тромбозы, анемия, лейкомоидная реакция).

Большой вклад в изучение сложных механизмов влияния опухоли на организм принадлежит *Р.Е.Кавецкому* — ученику А.А.Богомольца.

16.43. Какие факторы организма влияют на развитие злокачественных опухолей?

Развитие опухоли определяется не только свойствами самих опухолевых клеток, но и влиянием организма на этот процесс. Наибольшее значение имеют:

а) *васкуляризация опухоли*. Показано, что максимальная удаленность опухолевых клеток от просвета кровеносных сосудов не может быть больше 1–2 мм. Если расстояние превышает эту величину, клетки опухоли погибают.

В злокачественную опухоль, как правило, интенсивно прорастают кровеносные сосуды. Это связано с тем, что опухолевые клетки освобождают так называемый ангиогенетический фактор (*ангиогенин*), который стимулирует рост капилляров и размножение эндотелиальных клеток;

б) *гормоны*. Хотя опухолевый процесс является автономным, есть, однако, опухоли, которые проявляют высокую гормоночувствительность. Это, в частности, рак молочной железы, матки, яичников, предстательной железы. Одни гормоны усиливают рост указанных опухолей, другие тормозят;

в) состояние механизмов *противоопухолевой защиты* организма.

16.44. Какие механизмы противоопухолевой защиты существуют в организме?

I. Механизмы естественной неспецифической резистентности организма к опухолям. Не имеют иммунологической специфичности и не требуют предварительной иммунизации. Они осуществляются следующими клетками:

а) **NK-клетками** (естественными киллерами). Это большие гранулярные лимфоциты, являющиеся разновидностью 0-лимфоцитов. Они распознают опухолевые клетки и уничтожают их;

б) **LAK-клетками** (лимфокин-активированными киллерами). Они, как и NK-клетки, осуществляют цитолиз опухолевых клеток;

в) **макрофагами**. Уничтожение клеток опухоли макрофагами осуществляется с помощью фагоцитоза и механизмов внеклеточной цитотоксичности.

Механизмы естественной неспецифической противоопухолевой защиты эффективны, если количество опухолевых клеток в организме не превышает 10^3 .

II. Реакции приобретенного (специфического) противоопухолевого иммунитета. Обусловлены специфическими опухолевыми антигенами и включают в себя как клеточные, связанные с функцией Т-лимфоцитов, так и гуморальные, связанные с образованием антител, иммунные реакции.

Указанные реакции эффективны, если количество клеток в опухоли составляет от 10^3 до 10^6 . Если же их количество превышает 10^6 , то развивается состояние иммунологической депрессии и описанные выше механизмы противоопухолевой защиты подавляются.

16.45. Назовите основные патогенетические подходы к лечению опухолей.

1. Хирургическое удаление. 2. Лучевая терапия (использование радиоактивного облучения). 3. Химиотерапия. 4. Иммунотерапия. 5. Повышение неспецифической резистентности (например, введение БЦЖ).

17. НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

17.1. Что такое доклеточные и внутриклеточные нарушения энергетического обмена?

Доклеточными называют расстройства энергетического обмена, связанные с нарушениями обеспечения клеток питательными веществами и кислородом. Это *голодание* и *гипоксия*.

При *внутриклеточных* расстройствах энергетического обмена доставка питательных веществ и кислорода не страдает, а нарушается их использование клетками.

17.2. Назовите причины нарушения снабжения клеток питательными веществами.

1. Полное отсутствие пищи или дефицит питательных веществ в ней.
2. Нарушение процессов пищеварения и всасывания.
3. Нарушение мобилизации питательных веществ из депо (например, поражения печени, расстройства нервно-гуморальной регуляции жирового обмена).
4. Нарушение транспорта питательных веществ кровью (общие и местные расстройства кровообращения).
5. Нарушение диффузии питательных веществ в тканях.
6. Потеря питательных веществ или их использование не по назначению (протеинурия, глюкозурия, ожоговая болезнь, злокачественные опухоли).

17.3. Какие нарушения химического состава крови свидетельствуют о нарушениях снабжения клеток питательными веществами?

1. *Гипогликемия* — уменьшение концентрации глюкозы в крови.
2. *Гиполипацидемия* и *гиполипотептеинемия* — уменьшение содержания в крови свободных жирных кислот и липотептеинов.
3. *Гипотептеинемия* и *гипоаминоацидемия* — уменьшение содержания белков и свободных аминокислот в крови.

17.4. Назовите причины внутриклеточных нарушений энергетического обмена.

1. Нарушение транспорта питательных веществ через клеточную мембрану (например, глюкозы при сахарном диабете).
2. Нарушения центральных внутриклеточных катаболических путей.
3. Расстройства процессов биологического окисления в митохондриях.

4. Разобщение процессов окисления и фосфорилирования.
5. Нарушение транспорта АТФ из митохондрий к местам использования.
6. Нарушение использования энергии АТФ.

17.5. *Нарушения каких центральных внутриклеточных катаболических путей могут приводить к расстройствам энергообеспечения клеток?*

1. Угнетение гликолиза.
2. Нарушения цикла Кребса.
3. Расстройства пентозного цикла.
4. Угнетение β -окисления жирных кислот.
5. Нарушения процессов дезаминирования и окисления аминокислот.

17.6. *Назовите основные причины нарушений центральных катаболических путей в клетках.*

I. *Уменьшение содержания витаминов и витаминоподобных веществ* в клетках (витаминная недостаточность).

II. *Приобретенное уменьшение активности ферментов*: а) уменьшение активности отдельных молекул ферментов (действие метаболитических ядов); б) уменьшение количества молекул ферментов (расстройство белоксинтетической функции клеток).

III. *Наследственно обусловленные энзимопатии*. Описаны многочисленные генетические дефекты ферментов гликолиза, пентозного цикла, катаболических превращений аминокислот. Сегодня не известны какие-либо энзимопатии, затрагивающие цикл Кребса и β -окисление жирных кислот.

IV. *Дефицит АТФ*. АТФ используется клеткой для активации субстратов, которые поступают в центральные катаболические пути (например, фосфорилирование глюкозы и фруктозо-6-фосфата, активация жирных кислот). Дефицит АТФ создает “порочный круг” — он нарушает катаболические превращения питательных веществ, что ведет к нарушению ресинтеза АТФ. Это, в свою очередь, усугубляет дефицит макроэргических соединений.

17.7. *Какие причины могут вызывать развитие витаминной недостаточности в клетках?*

Развитие витаминной недостаточности в клетках вызывают:

- а) гипо- и авитаминозы;
- б) нарушение транспорта витаминов в клетку;
- в) нарушения превращения витаминов в коферменты;
- г) нарушения образования холоферментов — комплексов коферментов с апоферментами.

17.8. Назовите основные причины нарушения биологического окисления в митохондриях клеток.

1. Дефицит коферментов: НАД, ФМН, убихинона.
2. Дефицит микроэлементов: Fe (входит в состав железо-серных центров НАДН-дегидрогеназного комплекса и цитохромов) и Cu (входит в состав цитохромоксидазы).
3. Блокада транспорта электронов по дыхательной цепи (действие ядов — ротенона, антимицина А, амитала, цианидов, оксида углерода (II), сероводорода; рис. 58).
4. Нарушение акцепторного контроля дыхания (АДФ не контролирует скорость транспорта электронов по дыхательной цепи).

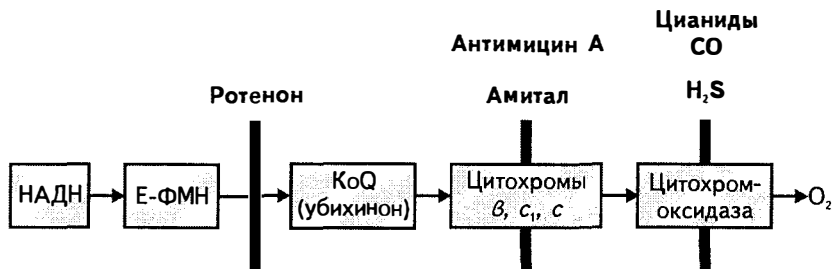


Рис.58. Блокада транспорта электронов по дыхательной цепи

17.9. Что такое разобщение окисления и фосфорилирования? Каковы его механизмы?

Разобщение окисления и фосфорилирования — это состояние, при котором энергия, освобождающаяся в процессе транспорта электронов по дыхательной цепи, не способна аккумулироваться в макроэргических связях АТФ и поэтому выделяется в виде теплоты.

Для этого состояния характерны уменьшение ресинтеза АТФ и увеличение потребления кислорода клетками.

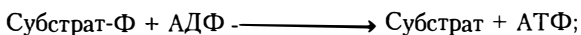
В основе разобщения окисления и фосфорилирования могут лежать следующие механизмы:

- а) уменьшение градиента концентраций ионов водорода между матриксом митохондрий и цитоплазмой;
- б) уменьшение трансмембранного электрического потенциала на внутренней митохондриальной мембране;
- в) нарушения АТФ-синтетазного ферментного комплекса;
- г) использование энергии градиента концентраций ионов водорода не на синтез АТФ, а на другие цели (транспорт ионов кальция из цитоплазмы в митохондрии, транспорт фосфата, АДФ, АТФ и др.).

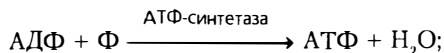
17.10. При нарушении каких биохимических реакций уменьшается ресинтез АТФ в клетках?

Образование АТФ в клетках уменьшается при угнетении:

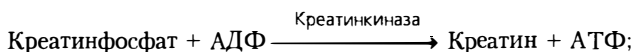
а) гликолитического (субстратного) фосфорилирования:



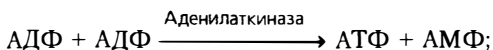
б) окислительного фосфорилирования в митохондриях:



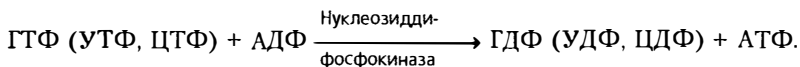
в) креатинкиназной реакции:



г) аденилаткиназной реакции:



д) нуклеозиддифосфокиназной реакции:



17.11. Какие последствия для клетки вызывает дефицит АТФ?

Дефицит АТФ в клетке приводит к:

1. *Нарушению механической работы* — сокращения contractильных структур клеток. Это проявляется расстройствами элементарных клеточных функций: сокращения, миграции, экзо- и эндоцитоза, клеточного деления, движения ресничек, жгутиков (рис. 59).

2. *Нарушению осмотической работы* — процессов активного транспорта ионов. При дефиците АТФ страдают механизмы как первичного, так и вторичного активного транспорта: натрий-калиевый и кальциевый насосы, натрий-кальциевый и натрий-водородный обменные механизмы. Это вызывает нарушения внутриклеточного гомеостаза и повреждение клеток.

3. *Нарушению химической работы* — биосинтеза веществ. Следствием этого является нарушение самообновления и самовоспроизведе-

ния клеток, механизмов их долговременной адаптации к действию факторов окружающей среды. В конечном итоге происходит медленная гибель клеток.

4. Нарушению реакций клеточного метаболизма.

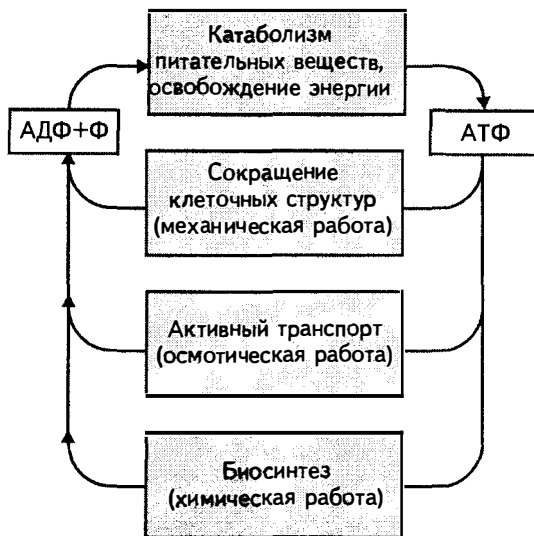


Рис.59. Пути использования АТФ в клетках

17.12. Какие нарушения метаболизма в клетках могут быть связаны с первичным дефицитом АТФ?

В условиях дефицита АТФ нарушаются не только реакции биосинтеза веществ (анаболизм), но и реакции их расщепления (катаболизм).

Это связано с тем, что при дефиците АТФ непосредственно нарушаются: а) активация субстратов (фосфорилирование) и вовлечение их в катаболические пути (гликолиз, β -окисление); б) активация многих ферментов, осуществляемая протеинкиназами; в) образование циклического АМФ.

17.13. Приведите примеры “порочных кругов” в развитии энергодефицитного состояния клеток.

Уменьшение содержания АТФ в клетке приводит к угнетению функции Са-насосов, вследствие чего увеличивается концентрация ионов кальция в цитоплазме. Это вызывает разобщение окисления и фосфорилирования — в результате дефицит АТФ возрастает (см. разд. 11).

Недостаточность АТФ в клетке является причиной нарушений ее белоксинтетических функций. Страдает синтез всех белков, в том чис-

ле и белков-ферментов. Это ведет к нарушению катаболических превращений питательных веществ в клетке и процессов биологического окисления — дефицит АТФ увеличивается (рис. 60).

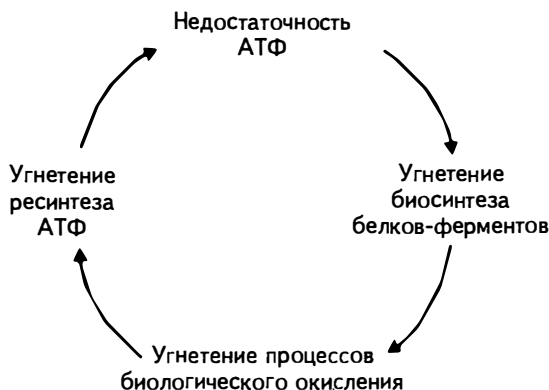


Рис.60. Один из “порочных кругов” в развитии энергодефицитного состояния клетки

17.14. Что такое основной обмен?

Основной обмен — это минимальные энергетические затраты организма, определяемые утром в состоянии полного покоя, натощак (через 12–14 ч после последнего приема пищи), в условиях температурного комфорта ($t = 18\text{--}20^\circ\text{C}$, влажность воздуха — 60–80%, скорость его движения — 0,1–0,2 м/с).

17.15. Какие внешние и внутренние факторы влияют на величину основного обмена?

Внешние факторы: а) климатические условия; б) время суток; в) высота над уровнем моря; г) характер питания; д) характер производственной деятельности.

Внутренние факторы: а) рост и масса тела; б) площадь поверхности тела; в) возраст; г) пол.

17.16. Приведите примеры увеличения и уменьшения основного обмена в условиях патологии.

Увеличение основного обмена характерно для гиперфункции щитовидной железы, аденогипофиза, половых желез.

Уменьшение основного обмена регистрируется при гипофункции щитовидной железы, аденогипофиза, половых желез; при хронической недостаточности коры надпочечников при голодании.

18. ГОЛОДАНИЕ

18.1. Дайте определение понятия “голодание”.

Голодание — это типический патологический процесс, возникающий вследствие полного отсутствия пищи или недостаточного поступления в организм питательных веществ, а также в условиях резкого нарушения состава пищи и ее усвоения.

18.2. Как классифицируют голодание?

По происхождению выделяют *физиологическое, патологическое и лечебное* голодание. Физиологическое голодание характерно для некоторых видов животных во время зимней (сурки, суслики) или летней (пресмыкающиеся) спячки.

В зависимости от содержания выделяют следующие виды голодания.

1. *Полное* голодание: а) с употреблением воды; б) без употребления воды (абсолютное).
2. *Неполное* голодание (недоедание).
3. *Частичное* голодание (качественное).

18.3. На какие периоды делят патогенез полного голодания с употреблением воды?

I. Период *неэкономной траты энергии*. II. Период *максимального приспособления*. III. *Терминальный период*.

18.4. Чем характеризуется период неэкономной траты энергии?

Его продолжительность — 2–4 сут. Характерно сильное чувство голода, обусловленное возбуждением пищевого центра. При полном голодании оно продолжается до 5-ти сут, а потом исчезает. Происходит быстрое падение массы тела (исхудание). Основным источником энергии в этот период являются *углеводы*, о чем свидетельствует величина дыхательного коэффициента, равная 1,0. Возникает *гипогликемия*, которая усиливает выделение глюкокортикоидов корой надпочечников. Следствием этого являются усиление катаболизма белков в периферических тканях, в частности мышечной, и активация глюконеогенеза в печени.

Основной обмен сначала несколько увеличивается, а затем постепенно уменьшается и становится на 10–20% меньше исходного. Развивается отрицательный азотистый баланс.

18.5. Что характерно для второго периода голодания — периода максимального приспособления?

Средняя его продолжительность — 40–50 сут. Темпы уменьшения

массы тела замедляются и составляют 0,5–1% в сутки. Чувство голода исчезает. Основным источником энергии являются *жиры*, о чем свидетельствует величина дыхательного коэффициента, равная 0,7.

Гипогликемия увеличивает поступление в кровь липолитических гормонов (адреналина, глюкокортикоидов, глюкагона). Вследствие этого происходит мобилизация жира из депо — развивается *гиперлипидемия*. Она, в свою очередь, является причиной усиленного образования *кетоновых* тел в печени. Возникающая кетонемия может приводить к *негазовому ацидозу*.

Основной обмен в этот период на 10–20% ниже исходного уровня. Азотистый баланс отрицательный.

18.6. Каковы потери в массе разных органов и тканей во втором периоде голодания?

Потеря массы во втором периоде голодания составляет: жировая ткань — 97%, селезенка — 60%, печень — 54%, семенники — 40%, мышцы — 31%, кровь — 26%, почки — 26%, нервная система — 4%, сердце — 3,6%.

18.7. Дайте характеристику третьего периода голодания.

Этот период называют *терминальным*, потому что он предшествует смерти. Его продолжительность — 2–3 сут. Происходит интенсивный распад тканей, развивается интоксикация. Основным источником энергии являются *белки*, о чем свидетельствует величина дыхательного коэффициента, равная 0,8. Увеличивается выделение с мочой азота, калия, фосфатов (признаки деструкции клеток и тканевых белков).

Смерть наступает при уменьшении массы тела до 50% от исходной.

18.8. Какие факторы определяют максимально возможную продолжительность полного голодания с употреблением воды?

I. Эндогенные факторы: а) вид животного; б) возраст; в) пол; г) количество и качество жировых и белковых резервов организма; д) общее функциональное состояние организма; е) мышечная работа.

Все указанные факторы влияют на продолжительность голодания, изменяя величину основного обмена. Чем выше уровень основного обмена, тем меньше продолжительность голодания, и наоборот.

II. Экзогенные факторы. Это факторы внешней среды, которые увеличивают энергозатраты организма. К ним относятся: а) низкая температура окружающей среды; б) высокая влажность воздуха; в) большая скорость движения воздуха.

18.9. Как рассчитать максимально возможную продолжительность полного голодания с употреблением воды?

Для такого расчета нужно помнить, что, во-первых, взрослый организм погибает при потере 50% исходной массы тела и, во-вторых, потеря массы во втором, самом продолжительном периоде голодания составляет 0,5–1% в сутки.

Так, если исходная масса тела равна 70 кг, то смерть наступает при потере 35 кг. При условии, что в сутки теряется 0,5% исходной массы (0,35 кг), максимально возможная продолжительность II периода, а следовательно и голодания в целом, составляет 100 дней.

18.10. Что такое абсолютное голодание? В чем его особенность?

Абсолютным называют полное голодание без употребления воды. Его продолжительность в 2–3 раза меньше, чем продолжительность полного голодания с водой.

При абсолютном голодании происходит усиленное расщепление жиров для образования эндогенной (оксидационной воды), в результате чего быстро развивается *кетонемия* и *негазовый ацидоз*. Тяжесть протекания абсолютного голодания обусловлена также накоплением большого количества конечных продуктов обмена и других токсических продуктов, для выведения которых из организма нужна вода.

18.11. Назовите особенности неполного голодания.

Неполное голодание (энергетическая недостаточность) развивается, когда энергетическая ценность пищи не удовлетворяет энергетические потребности организма.

Неполное голодание от полного отличают следующие особенности: 1) продолжительность (неполное голодание может длиться месяцы, годы); 2) более выраженные деструктивные изменения в тканях; 3) более значительное уменьшение основного обмена (на 30–40%); 4) развитие выраженных отеков вследствие уменьшения содержания белков в плазме крови; 5) большого падения массы тела не происходит из-за задержки жидкости в организме; 6) восстановить жизнедеятельность систем организма после неполного голодания намного труднее.

18.12. Что такое белково-энергетическая недостаточность? Приведите примеры.

Белково-энергетическая недостаточность — это состояние, возникающее как результат сочетания неполного и качественного белкового голодания.

Примерами являются:

а) *алиментарная дистрофия*: Описана в осажденном Ленинграде во время второй мировой войны. В ее патогенезе кроме белковой и энергетической недостаточности имеют значение и дополнительные факторы: холод, физическое утомление, нервно-психическое напряжение;

б) *алиментарный маразм*. Развивается у детей до одного года жизни. На первое место выступает энергетическая недостаточность;

в) *квашиоркор*. Развивается у детей в возрасте 3–6 лет. Главным в патогенезе является белковая недостаточность. Энергетический дефицит компенсируется избыточным потреблением углеводов.

18.13. Какими клиническими синдромами проявляется белково-энергетическая недостаточность?

I. Недостаточное поступление в организм белков приводит к нарушению белоксинтетической функции печени. Это является причиной *гипопротеинемии*, которая, в свою очередь, обуславливает развитие *онкотических отеков*.

II. Энергетическая недостаточность является причиной *уменьшения основного обмена*. Это проявляется *снижением температуры тела* (гипотермией).

III. *Атрофические синдромы*. Их развитие связано с нарушениями пластического и энергетического обеспечения клеток.

18.14. Какими нарушениями физиологических функций проявляются атрофические изменения в органах и тканях при белково-энергетической недостаточности?

Атрофические изменения развиваются во всех тканях, органах и системах организма.

Проявлением атрофических изменений в ЦНС является замедление умственного развития, в пищеварительной системе — расстройства всасывания и диарея, в сердечно-сосудистой системе — гипотензия, в иммунной системе — уменьшение синтеза антител и повышение чувствительности к инфекциям, в красном костном мозге — развитие анемии, в скелетных мышцах — гиподинамия и мышечная слабость, в костях — задержка роста скелета.

18.15. Что такое частичное (качественное) голодание? Назовите его виды.

Частичным (качественным) голоданием называют недостаточное поступление с пищей одного или нескольких питательных веществ при нормальной энергетической ценности пищи.

Видами частичного голодания являются *белковое, жировое, углеводное, витаминное, минеральное, водное* голодание.

19. ГИПОКСИЯ

19.1. Дайте определение понятия “гипоксия”.

Гипоксия (кислородное голодание) — это типичный патологический процесс, возникающий вследствие недостаточного снабжения тканей кислородом или в результате нарушения его использования клетками.

19.2. Как классифицируют кислородное голодание?

I. *Этиологическая классификация*: а) гипоксическая (экзогенная); б) дыхательная (респираторная); в) сердечно-сосудистая (циркуляторная); г) кровяная (гемическая); д) тканевая (гистотоксическая) гипоксия.

II. *По темпам развития и длительности* выделяют: а) молниеносную; б) острую; в) подострую и г) хроническую гипоксию.

III. В зависимости от *распространенности процесса* гипоксия может быть общей и местной.

19.3. В каких биохимических процессах, протекающих в организме, используется кислород?

I. **Тканевое (клеточное) дыхание.** Осуществляется в митохондриях клеток при участии дегидрогеназ и других компонентов дыхательной цепи, обеспечивающих транспорт электронов от субстрата на кислород. Основная функция тканевого дыхания — извлечение энергии питательных веществ и аккумулятирование ее в макроэргических связях АТФ (окислительное фосфорилирование).

На эти процессы клетками используется не менее 90% поглощаемого кислорода.

II. **Микросомальное окисление.** Осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме клеток. Особенно интенсивно протекает в печени и некоторых эндокринных железах (надпочечниках, половых железах).

Катализаторами микросомального окисления являются ферменты оксигеназы, которые присоединяют кислород непосредственно к субстрату. В зависимости от количества присоединяемых атомов кислорода различают монооксигеназы и диоксигеназы. Первые обеспечивают реакции гидроксилирования (образование стероидных гормонов, превращение пролина в оксипролин), вторые — реакции детоксикации в печени.

III. **Пероксидгенирующие реакции.** Осуществляются в пероксисомах, а также в гранулах нейтрофилов и макрофагов. Их катализаторами являются ферменты оксидазы, обеспечивающие образование гидропероксидов целого ряда соединений и пероксида водорода.

Указанные процессы имеют значение в катаболизме некоторых соединений (аминокислот, пуринов), а в лейкоцитах являются одним из механизмов бактерицидности.

IV. Пероксидное окисление липидов (см. разд. 11). В норме интенсивность этого процесса незначительна. Он существенно активизируется при повреждении клеток.

19.4. Какие механизмы могут лежать в основе уменьшения напряжения кислорода в тканях?

1. Уменьшение доставки кислорода кровью.
2. Нарушение диффузии кислорода от кровеносных капилляров к клеткам.
3. Усиленное использование кислорода клетками.

19.5. Назовите причины уменьшения доставки кислорода кровью.

$$\text{Доставка } O_2 = C_{O_2} Q,$$

где C_{O_2} — содержание кислорода в артериальной крови; Q — объемная скорость кровотока.

Причинами нарушения доставки кислорода кровью могут быть:

- а) уменьшение содержания кислорода в артериальной крови;
- б) уменьшение объемной скорости кровотока в ткани (нарушение кровоснабжения);
- в) нарушение отдачи кислорода гемоглобином (нарушение диссоциации оксигемоглобина).

19.6. Чем может быть обусловлено уменьшение содержания кислорода в артериальной крови?

$$C_{O_2} = 1,34 [Hb] S_{O_2},$$

где C_{O_2} — содержание кислорода в артериальной крови; $[Hb]$ — концентрация гемоглобина в крови; S_{O_2} — насыщение гемоглобина кислородом; 1,34 — число Хюфнера.

Причиной уменьшения содержания кислорода в артериальной крови могут быть:

- а) уменьшение концентрации гемоглобина, способного связывать кислород (уменьшение кислородной емкости крови). Это может быть обусловлено либо анемией (уменьшается общее содержание гемоглобина), либо инактивацией гемоглобина;
- б) уменьшение насыщения гемоглобина кислородом. Закономерно возникает при уменьшении напряжения кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт.ст.

19.7. Какие изменения могут уменьшать объемную скорость кровотока в тканях и приводить к гипоксии?

Поскольку

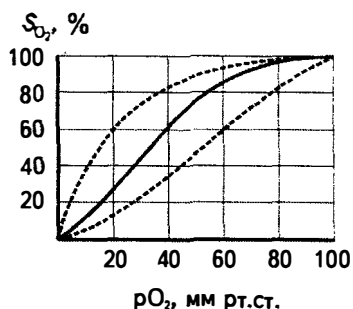
$$Q = (P_{\text{арт}} - P_{\text{вен}}) / R,$$

где Q — объемная скорость кровотока; $P_{\text{арт}}$ — артериальное давление в начале, а $P_{\text{вен}}$ — венозное давление в конце перфузируемой области; $(P_{\text{арт}} - P_{\text{вен}})$ — перфузионное давление; R — гемодинамическое сопротивление, то уменьшение кровоснабжения тканей может быть обусловлено следующими группами причин.

I. Уменьшение перфузионного давления в сосудах органа или ткани: а) уменьшение артериального давления; б) увеличение венозного давления.

II. Увеличение гемодинамического сопротивления сосудов данной области: а) сужение сосудов; б) повышение вязкости крови.

19.8. Какие факторы вызывают сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина?



Кривая диссоциации оксигемоглобина отражает зависимость между напряжением кислорода в артериальной крови и насыщением гемоглобина кислородом (рис. 61).

Сдвиг рассматриваемой кривой влево происходит при: а) снижении температуры; б) алкалозе; в) гипокапнии; г) уменьшении в эритроцитах содержания 2,3-дифосфоглицерата; д) отравлениях оксидом углерода (II); е) появлении наследственно обусловленных патологических форм гемоглобина, которые не отдают кислород тканям.

При сдвиге кривой влево гемоглобин легче присоединяет кислород в капиллярах легких, но хуже отдает его тканям.

Причиной сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина *вправо* могут быть: а) повышение температуры; б) ацидоз; в) гиперкапния; г) увеличение содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата. Влияние ацидоза и гиперкапнии на диссоциацию оксигемоглобина известно как *эффект Бора*.

При сдвиге кривой вправо гемоглобин хуже присоединяет кислород в капиллярах легких, но лучше отдает его тканям. С этим, в част-

ности, связано защитно-компенсаторное значение эффекта Бора при кислородном голодании.

19.9. Какие факторы вызывают нарушение диффузии кислорода в тканях?

В соответствии с законом Фика

$$m = kS(P_1 - P_2)/l,$$

где m — количество диффундируемого газа (диффузионный поток); k — коэффициент диффузии; S — общая площадь поверхности, через которую осуществляется диффузия; l — расстояние диффузии; $(P_1 - P_2)$ — разность между напряжением O_2 в капиллярах и клетках.

Отсюда, причинами нарушения диффузии кислорода в тканях могут быть:

- 1) уменьшение коэффициента диффузии кислорода (например, при отложениях в ткани липидов, гиалина, амилоида, солей кальция);
- 2) уменьшение общей площади поверхности кровеносных капилляров при уменьшении их количества;
- 3) увеличение диффузионного расстояния (например, при отеке);
- 4) уменьшение напряжения кислорода в капиллярах;
- 5) увеличение напряжения кислорода в клетках.

19.10. Что такое гипоксия нагрузки?

Гипоксия нагрузки — это кислородное голодание, возникающее при увеличении функциональной нагрузки. Оно связано с усиленным использованием кислорода клетками. При этом доставка кислорода тканям может возрастать.

Если все же доставка кислорода не покрывает его усиленное использование клетками, напряжение кислорода в тканях падает и развивается гипоксия.

19.11. Что такое гипоксическая гипоксия? Когда она возникает.

Гипоксической (экзогенной) называют гипоксию, причиной которой является уменьшение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

Гипоксическая гипоксия может наступать при: а) снижении атмосферного давления (при подъеме на высоту в горы); б) уменьшении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе (работа в шахтах, неисправность систем кислородного обеспечения в летательных аппаратах, на подводных лодках, в скафандрах).

19.12. Назовите патогенетические факторы развития горной болезни.

Горная болезнь возникает при подъеме неадаптированного организма в горы. Она является примером подострой и хронической гипоксии.

Ведущее значение в патогенезе горной болезни имеет уменьшение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (гипоксическая гипоксия).

Кроме того, при подъеме в горы патогенное действие оказывают и другие факторы, в частности, уменьшение собственно атмосферного давления (синдром декомпрессии), солнечная радиация, понижение температуры внешней среды, сухость вдыхаемого воздуха, увеличение физической нагрузки.

19.13. Какие зоны выделяют при подъеме в горы с учетом признаков развивающейся гипоксии?

I. *Нейтральная зона* (высота от 0 до 2000 м над уровнем моря). Функции организма не страдают.

II. *Зона полной компенсации* (высота от 2000 до 4000 м над уровнем моря). Отмечается увеличение частоты пульса, дыхания, повышение артериального давления. В то же время уменьшается физическая и умственная работоспособность, развивается эйфория, нарушается тонкая координация движений, ослабляется внимание.

III. *Зона неполной компенсации* (высота от 4000 до 6000 м над уровнем моря). Развиваются тяжелые, но обратимые изменения. Тахикардия сменяется брадикардией, падает артериальное давление, дыхание становится частым и поверхностным, иногда развивается дыхание Чейна–Стокса, характерны сонливость, вялость, тошнота.

IV. *Критическая зона* (выше 7000 м над уровнем моря). Развиваются необратимые изменения и смерть. Артериальное давление падает до 0, пульс становится нитевидным, появляется терминальное дыхание, человек теряет сознание, развиваются судороги и наступает смерть.

19.14. Что такое высотная болезнь?

Высотная болезнь — это острая или молниеносная форма гипоксической гипоксии, которая возникает во время высотных полетов в летательных аппаратах с кабинами открытого типа или при нарушении герметичности кабин закрытого типа.

19.15. Какие изменения показателей газового состояния крови характерны для гипоксической гипоксии?

Уменьшение pO_2 и pCO_2 артериальной крови, развитие газового алкалоза.

19.16. Что такое дыхательная гипоксия?

Дыхательная гипоксия — это кислородное голодание, причиной которого является недостаточность внешнего дыхания. Причины ее развития см. разд. 29.

19.17. Какие изменения показателей газового состояния крови характерны для дыхательной гипоксии?

Уменьшение pO_2 и увеличение pCO_2 артериальной крови, развитие газового ацидоза.

19.18. Что такое циркуляторная гипоксия?

Циркуляторная гипоксия — это кислородное голодание, причиной которого являются расстройства общей гемодинамики или нарушения местного кровообращения.

В основе нарушений системного кровообращения могут лежать недостаточность сердца и недостаточность сосудов (шок, коллапс).

К местной гипоксии приводят ишемия, тромбоз, эмболия, венозная гиперемия.

В зависимости от механизмов развития некоторые авторы выделяют две формы циркуляторной гипоксии: *ишемическую* и *застойную*.

19.19. Какие изменения показателей газового состояния крови характерны для циркуляторной гипоксии?

Увеличение артериовенозной разности по кислороду за счет более полного извлечения его из артериальной крови.

19.20. Что такое кровяная (гемическая) гипоксия? Назовите ее виды.

Кровяная (гемическая) гипоксия — это кислородное голодание, которое возникает вследствие уменьшения кислородной емкости крови.

Выделяют две формы кровяной гипоксии: а) *анемическую* — возникает как следствие анемии (см. разд. 26); б) гипоксию, связанную с *инактивацией гемоглобина*.

19.21. Назовите формы инактивированного гемоглобина.

1. *Карбоксигемоглобин* — продукт взаимодействия гемоглобина с оксидом углерода (II) (угарным газом, CO).

2. *Метгемоглобин* — гемоглобин, в котором железо пребывает в окисленном, трехвалентном состоянии.

3. *Сульфгемоглобин* — соединение гемоглобина с сероводородом.

19.22. Какие механизмы обуславливают развитие нарушений в организме при отравлении оксидом углерода (II)?

В патогенезе нарушений, вызванных оксидом углерода (II), имеют значение следующие факторы:

а) инактивация гемоглобина, которая уменьшает кислородную емкость крови, — развивается *кровеная гипоксия*;

б) сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево — даже тот гемоглобин, который не претерпел инактивации, плохо отдает кислород тканям;

в) связывание оксида углерода (II) с железом других гемсодержащих белков, в частности, цитохромов — развивается *тканевая гипоксия*.

19.23. Какие факторы могут вызывать образование метгемоглобина и, следовательно, развитие кровяной гипоксии?

Причинами образования метгемоглобина являются:

1) *экзогенные вещества-окислители* (метгемоглобинообразователи). К ним относятся: а) нитросоединения (оксид азота (II), нитриты, нитраты); б) аминосоединения (анилин, фенилгидразин); в) окислители (хлораты, перманганаты, хиноны); г) окислительно-восстановительные красители (метиленовый синий в высоких концентрациях); д) лекарственные препараты (нитроглицерин, амилнитрит, сульфаниламиды, барбитураты);

2) *недостаточность антиоксидантных систем* эритроцитов, восстанавливающих метгемоглобин. Это наблюдается при нарушениях пентозного цикла и глутатионредуктазы. Описан генетически обусловленный дефект фермента — НАДФ-зависимой метгемоглобинредуктазы.

19.24. Какие изменения показателей газового состояния крови характерны для кровяной гипоксии?

Уменьшение кислородной емкости крови.

19.25. Что такое тканевая гипоксия?

Тканевая гипоксия — это кислородное голодание, возникающее в результате нарушения утилизации кислорода клетками.

В ее основе лежат два типа нарушений: а) угнетение биологического окисления; б) разобщение окисления и фосфорилирования (см. разд. 17).

19.26. Какие изменения показателей газового состояния крови характерны для тканевой гипоксии?

Уменьшение артериовенозной разности по кислороду и увеличение pO_2 венозной крови.

19.27. Дайте сравнительную характеристику основных показателей газового состояния крови при разных видах гипоксии.

Вид гипоксии	pO_2	pCO_2	АВ-разность	КЕК	Газовые нарушения КОС
Гипоксическая	↓	↓	=	=	Газовый алкалоз
Дыхательная	↓	↑	=	=	Газовый ацидоз
Циркуляторная	=	=	↑	=	—
Кровяная	=	=	=	↓	—
Тканевая	=	=	↓	=	—

pO_2 — напряжение кислорода в артериальной крови; pCO_2 — напряжение углекислого газа в артериальной крови; АВ-разность — артериовенозная разность по кислороду; КЕК — кислородная емкость крови; КОС — кислотно-основное состояние.

19.28. На какие группы можно разделить все защитно-компенсаторные реакции, возникающие при гипоксии?

I. Реакции, направленные на увеличение доставки кислорода кровью.

II. Местные (тканевые) реакции, направленные на улучшение обеспечения клеток кислородом.

III. Реакции в системах утилизации кислорода.

19.29. Назовите защитно-компенсаторные реакции организма, направленные на увеличение доставки кислорода тканям.

1. *Реакции внешнего дыхания.* Направлены на увеличение pO_2 артериальной крови, поэтому могут быть эффективными только при гипоксической и дыхательной гипоксии. Они проявляются: а) увеличением глубины дыхания; б) увеличением частоты дыхания; в) мобилизацией резервных альвеол. Комплекс указанных изменений получил название гипервентиляции.

2. *Реакции системы кровообращения.* Направлены на увеличение кровоснабжения тканей и являются эффективными при всех видах гипоксии, кроме тканевой. К этим реакциям относятся: а) увеличение минутного объема крови за счет увеличения силы и частоты сердечных сокращений; б) повышение артериального давления; в) перераспределение кровотока — уменьшение кровотока в коже, скелетных мышцах, органах брюшной полости и увеличение — в сердце и головном мозге.

3. *Реакции системы крови.* Направлены на увеличение кислородной емкости крови и проявляются увеличением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в периферической крови. Это достигается за счет: а) выхода дополнительного количества эритроцитов из депо; б) активации эритропоэза (при гипоксии усиливается образование почечных эритропоэтинов).

Кроме того, защитное значение имеет сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо — эффект Бора (см. вопр. 19.8).

19.30. Какие нежелательные последствия может иметь гипервентиляция при гипоксической гипоксии?

Возникающая гипервентиляция ведет к уменьшению $p\text{CO}_2$ артериальной крови — *гипокапнии*. Это имеет ряд отрицательных последствий: а) происходит торможение дыхательного центра; б) развивается газовый алкалоз; в) наступает спазм мозговых и венечных сосудов; г) кривая диссоциации оксигемоглобина смещается влево — кровь плохо отдает кислород тканям.

19.31. Назовите местные (тканевые) реакции, направленные на улучшение обеспечения клеток кислородом в условиях гипоксии.

1. Усиление местного кровотока — *артериальная гиперемия*. Развивается как следствие непосредственного влияния уменьшения $p\text{O}_2$ на гладкие мышцы сосудов и действия на сосуды вазоактивных метаболитов (аденозина, молочной кислоты, ионов калия и водорода и др.).

2. Увеличение количества функционирующих капилляров. В результате этого уменьшается расстояние диффузии кислорода и увеличивается общая площадь диффузионной поверхности.

3. Повышение содержания в клетках миоглобина, который в мышцах является внутриклеточным депо кислорода.

19.32. Назовите защитно-компенсаторные реакции в системах утилизации кислорода при гипоксии.

1. Снижение функциональной активности клеток, вследствие чего уменьшается их потребность в кислороде.

2. Увеличение количества дыхательных ферментов и митохондрий в клетках.

3. Увеличение сродства цитохромоксидазы с кислородом.

4. Повышение степени сопряжения окисления и фосфорилирования до максимально возможной величины, равной 3.

5. Активация гликолиза.

19.33. При каких значениях напряжения кислорода в тканях начинает уменьшаться образование АТФ в клетках?

При уменьшении pO_2 в тканях ниже 30 мм рт.ст. снижается интенсивность потребления кислорода клетками, а следовательно, падает интенсивность образования АТФ.

“Критическое” напряжение O_2 в митохондриях — 0,1–1 мм рт.ст. При уменьшении pO_2 ниже этой величины цитохромоксидаза не способна передавать электроны на кислород — тканевое дыхание полностью прекращается.

19.34. Какие механизмы составляют основу гипоксического повреждения клеток?

I. Гипоксия, вызывая дефицит АТФ в клетках, приводит к нарушению работы ионных насосов. Следствием этого является увеличение концентрации ионов кальция и натрия в цитоплазме, что включает кальциевые и электролитно-осмотические механизмы повреждения клетки (см. разд. 11).

II. При гипоксии происходит активация анаэробного гликолиза. Это приводит к накоплению молочной кислоты и развитию внутриклеточного ацидоза. Как следствие, включаются ацидотические механизмы повреждения клетки (см. разд. 11).

III. При значительном дефиците кислорода компоненты дыхательной цепи пребывают в восстановленном состоянии. Они “сбрасывают” свои электроны непосредственно на молекулы оставшегося кислорода, минуя дыхательную цепь. Это ведет к одноэлектронному восстановлению кислорода и образованию супероксидных радикалов — активируются реакции свободнорадикального окисления. Результатом является инициация пероксидного окисления липидов (ПОЛ) и включение “липидной триады” повреждения клеток (см. разд. 11).

19.35. От каких факторов зависит чувствительность клеток к гипоксии?

Существует закономерность: чем выше интенсивность потребления кислорода клетками, тем выше их чувствительность к кислородному голоданию.

Поскольку потребление кислорода определяется энергетическими потребностями, а последние — функциональной активностью клеток, становится понятным, почему головной мозг, сердце, печень, почки очень чувствительны, а кости, хрящи, сухожилия резистентны к гипоксии.

Кроме того, чувствительность к гипоксии зависит от скорости окислительных процессов в организме и от температуры тела. При

уменьшении температуры чувствительность тканей к кислородному голоданию падает. Это обстоятельство используют в медицине при проведении длительных операций на сердце (искусственная гипотермия).

19.36. Какие периоды характерны для острой гипоксии клеток?

I. *Латентный период.* Длится несколько секунд. Клетки функционируют нормально.

II. *Период нарушения функций.* Продолжается до полного прекращения функций органа, ткани.

III. *Период оживления.* Охватывает время от момента полного прекращения функции до начала развития необратимых структурных изменений.

IV. *Период необратимого повреждения клеток.* Продолжается до гибели клеток.

19.37. Какова динамика изменений в ЦНС при острой гипоксии?

Головной мозг является “критическим органом” при острой гипоксии. Это означает, что гипоксическое повреждение структур ЦНС, развиваясь очень быстро, приводит к смерти организма, несмотря на то, что другие органы и ткани еще какое-то время сохраняют свою жизнеспособность.

Латентный период острой гипоксии для ЦНС составляет 4 с. Через 8–12 с после полного прекращения снабжения головного мозга кислородом функции ЦНС прекращаются и человек теряет сознание. Через 20–30 с исчезает спонтанная электрическая активность коры головного мозга (на электроэнцефалограмме — изоэлектрическая линия). Предел оживления головного мозга составляет 8–10 мин. В то же время предел оживления организма в целом — 4–5 мин после остановки сердца. Это объясняется тем, что после восстановления работы сердца необходимо еще 4–5 мин, чтобы создать артериальное давление, достаточное для кровоснабжения мозга.

20. НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

20.1. Назовите основные причины нарушений углеводного обмена.

1. Нарушения переваривания углеводов и их всасывания в кишках (см. разд. 30).
2. Нарушения углеводной функции печени (см. разд. 31).
3. Нарушение катаболизма глюкозы в периферических клетках (см. разд. 17).
4. Нарушения нейрогормональной регуляции углеводного обмена.

20.2. Какие гормоны принимают участие в регуляции углеводного обмена?

Гормоны, принимающие участие в регуляции углеводного обмена, разделяют на две группы: *инсулин* и *контринсулярные гормоны*.

Контринсулярными называют гормоны, которые по своим биологическим эффектам являются антагонистами инсулина. К ним относятся адреналин, глюкагон, глюкокортикоиды, соматотропный гормон.

20.3. На какие органы и ткани действует инсулин?

В зависимости от чувствительности к инсулину все структуры организма делят на три группы.

I. Абсолютно зависимые от инсулина. К ним относятся печень, мышцы (скелетные, миокард), жировая ткань.

II. Абсолютно нечувствительные. Это головной мозг, мозговое вещество надпочечников, эритроциты, семенники.

III. Относительно чувствительные (все остальные органы и ткани).

20.4. Назовите основные биологические эффекты инсулина.

1. *Гипогликемическое действие*. Инсулин уменьшает содержание глюкозы в крови за счет:

а) угнетения процессов, обеспечивающих выход глюкозы из печени в кровь (гликогенолиза и глюконеогенеза);

б) усиленного использования глюкозы инсулинозависимыми тканями (мышечной, жировой).

2. *Анаболическое действие*. Инсулин стимулирует липогенез в жировой ткани, гликогенез в печени и биосинтез белков в мышцах.

3. *Митогенное действие*. В больших дозах инсулин стимулирует пролиферацию клеток *in vitro* и *in vivo*.

В зависимости от скорости возникновения эффекты инсулина разделяют на:

а) очень быстрые (возникают на протяжении секунд) — изменение мембранного транспорта глюкозы, ионов;

б) быстрые (продолжаются минуты) — аллостерическая активация анаболических ферментов и торможение ферментов катаболизма;

в) медленные (продолжаются от нескольких минут до нескольких часов) — индукция синтеза анаболических ферментов и репрессия синтеза ферментов катаболизма;

г) очень медленные (от нескольких часов до нескольких суток) — митогенное действие.

20.5. Какие изменения углеводного обмена вызывает адреналин?

Под действием *адреналина* увеличивается содержание глюкозы в крови. В основе этого эффекта лежат следующие механизмы:

а) активация гликогенолиза в печени. Она связана с активацией аденилатцикласной системы гепатоцитов и образованием, в конечном итоге, активной формы фосфорилазы;

б) активация гликогенолиза в мышцах с последующей активацией глюконеогенеза в печени. При этом молочная кислота, освобождающаяся из мышечной ткани в кровь, идет на образование глюкозы в гепатоцитах (рис. 62);

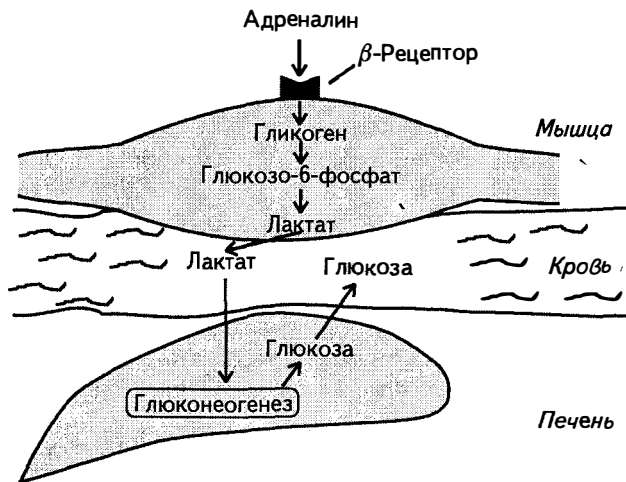


Рис.62. Один из механизмов гипергликемического действия адреналина

в) угнетение поглощения глюкозы инсулинозависимыми тканями с одновременной активацией липолиза в жировой ткани;

г) подавление секреции инсулина β -клетками и стимуляция секреции глюкагона α -клетками островков поджелудочной железы.

20.6. Какие механизмы лежат в основе гипергликемического действия глюкагона?

1. Активация гликогенолиза в печени.
 2. Активация глюконеогенеза в гепатоцитах.
- Оба механизма являются цАМФ-опосредованными.

20.7. Каким образом глюкокортикоиды повышают уровень глюкозы в крови?

Глюкокортикоиды активируют процессы глюконеогенеза в печени, увеличивая:

- а) синтез соответствующих ферментов (влияние на транскрипцию);
- б) содержание в крови субстратов глюконеогенеза — аминокислот — за счет усиления протеолиза в мышцах.

Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают поглощение глюкозы инсулинозависимыми тканями.

20.8. Почему при действии больших доз соматотропного гормона повышается содержание глюкозы в крови?

Длительное воздействие больших доз соматотропного гормона сопровождается развитием инсулинорезистентности мышц и жировой ткани — они становятся нечувствительными к действию инсулина. Результат этого — гипергликемия.

20.9. Какова продолжительность гипергликемического эффекта контринсулярных гормонов?

Гипергликемическое действие адреналина продолжается до 10 мин, глюкагона — 30–60 мин, глюкокортикоидов — от нескольких часов до нескольких суток, соматотропного гормона — недели, месяцы, годы.

20.10. Как меняется содержание глюкозы в крови при нарушении баланса между инсулином и контринсулярными гормонами?

При увеличении содержания инсулина развивается гипогликемия, а при уменьшении его концентрации — гипергликемия.

При увеличении содержания контринсулярных гормонов развивается гипергликемия, а при уменьшении их концентрации — гипогликемия.

20.11. Как осуществляется нервная регуляция углеводного обмена?

Существует ряд доказательств того, что нервная система принимает участие в регуляции содержания глюкозы в крови.

Так, Клод Бернар впервые показал, что укол в дно IV желудочка приводит к гипергликемии (“сахарный укол”). К увеличению концентрации глюкозы крови может приводить раздражение серого бугра гипоталамуса, чечевицеобразного ядра и полосатого тела базальных ядер большого мозга. Кеннон наблюдал, что психические перенапряжения, эмоции могут повышать уровень глюкозы в крови. Гипергликемия возникает также при болевых ощущениях, во время приступов эпилепсии и т.д.

Сегодня показано, что влияние нервной системы на уровень глюкозы крови опосредуется гормонами. Возможны следующие варианты:

1) ЦНС → симпатическая нервная система → мозговое вещество надпочечников → адреналин → гипергликемия (укол К.Бернара);

2) ЦНС → парасимпатическая нервная система → островки поджелудочной железы → инсулин и глюкагон;

3) ЦНС → симпатическая нервная система → мозговое вещество надпочечников → адреналин → β -клетки островков поджелудочной железы → угнетение секреции инсулина;

4) ЦНС → гипоталамус → аденогипофиз → АКТГ → глюкокортикоиды → гипергликемия.

20.12. Дайте определение понятия “гипогликемия”.

Гипогликемия — это уменьшение концентрации глюкозы в плазме крови до уровня, который обуславливает появление клинических симптомов, исчезающих после нормализации содержания этого вещества.

Признаки гипогликемии появляются, как правило, при уменьшении содержания глюкозы ниже 4 ммоль/л.

20.13. Какие механизмы могут лежать в основе развития гипогликемии?

1. *Уменьшение поступления глюкозы в кровь.* Это бывает при голодании, нарушениях пищеварения (недостаточность амилолитических ферментов, расстройства всасывания), при наследственных и приобретенных нарушениях гликогенолиза и глюконеогенеза в печени.

2. *Усиленное использование глюкозы* на энергетические потребности организма (например, тяжелая физическая работа).

3. *Потеря глюкозы* (глюкозурия) или использование ее не по назначению (злокачественные опухоли).

20.14. Какими клиническими признаками проявляется гипогликемия? Что такое гипогликемическая кома?

Клинические признаки гипогликемии связаны с двумя группами нарушений в организме.

I. *Нарушение снабжения глюкозой головного мозга.* В зависимости от степени гипогликемии развиваются такие симптомы, как головная боль, невозможность сосредоточиться, утомляемость, неадекватное поведение, галлюцинации, судороги, гипогликемическая кома.

II. *Активация симпатoadреналовой системы.* Этим обусловлены сердцебиение, усиленное потовыделение, дрожь, чувство голода.

Гипогликемическая кома является самым тяжелым следствием гипогликемии и, если вовремя не оказать помощь (введение глюкозы), приводит к смерти. Она характеризуется потерей сознания, выпадением рефлексов, нарушениями жизненно важных функций (см. разд. 12).

20.15. Что такое гипергликемия?

Гипергликемия — это увеличение содержания глюкозы в плазме крови (свыше 6,66 ммоль/л при определении методом Хагедорна-Йенсена).

20.16. Какие механизмы могут лежать в основе гипергликемии?

1. *Увеличение поступления глюкозы в кровь.* Это бывает после приема пищи (алиментарная гипергликемия), при усилении гликогенолиза и глюконеогенеза в печени (уменьшение содержания инсулина или увеличение концентрации контринсулярных гормонов).

2. *Нарушение использования глюкозы периферическими тканями.*

Так, при уменьшении содержания инсулина нарушается поступление и утилизация глюкозы в инсулинозависимых тканях (мышцах, жировой ткани, печени).

20.17. Дайте определение понятия “сахарный диабет”.

Сахарный диабет — это болезнь, которая в нелеченном состоянии проявляется хроническим увеличением содержания глюкозы в крови — гипергликемией (определение ВОЗ, 1987).

20.18. Какие существуют экспериментальные модели сахарного диабета?

1. *Панкреатический сахарный диабет* — удаление у собак 9/10 поджелудочной железы (Меринг и Минковский, 1889).

2. *Аллоксановый сахарный диабет* — однократное введение животным аллоксана — вещества, избирательно повреждающего β -клетки островков поджелудочной железы.

3. *Стрептозотоциновый сахарный диабет* — введение животным антибиотика — стрептозотцина, избирательно повреждающего β -клетки островков.

4. *Дитизоновый сахарный диабет* — введение животным дитизона — вещества, связывающего цинк и таким образом нарушающего депонирование и секрецию инсулина.

5. *Иммунный сахарный диабет* — введение животным антител против инсулина.

6. *Метагипофизарный сахарный диабет* — длительное введение животным гормонов аденогипофиза — соматотропного гормона, АКТГ.

7. *Метастероидный сахарный диабет* — длительное введение животным глюкокортикоидов.

8. *Генетические модели сахарного диабета* — выведение чистых линий мышей и других животных с наследственно обусловленной формой болезни.

20.19. Приведите патогенетическую классификацию сахарного диабета.

1. **Спонтанный сахарный диабет** (первичный) — представляет собой самостоятельную нозологическую единицу. На его долю приходится около 90% всех случаев сахарного диабета.

Выделяют две разновидности спонтанного диабета: *тип I*, или *инсулинозависимый* (юношеский), и *тип II*, или *инсулинонезависимый* (диабет взрослых).

2. **Вторичный сахарный диабет** — является только признаком других заболеваний. Он, в частности, развивается при поражениях поджелудочной железы, эндокринных болезнях, сопровождающихся увеличением секреции контринсулярных гормонов, при сложных наследственно обусловленных синдромах (например, атаксия-телеангиэктазия).

20.20. Дайте сравнительную характеристику сахарного диабета I и II типов.

Сахарный диабет I типа — *инсулинозависимый*. Он характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью, которая возникает в результате гибели β -клеток панкреатических островков. Развивается у особой молодого возраста, обычно до 30 лет. Поэтому его еще называют ювенильным, или юношеским. Сопровождается кетозом — накоплением кетоновых тел. Необходимо лечение инсулином.

Сахарный диабет II типа — *инсулинонезависимый*. Он характеризуется относительной недостаточностью инсулина или инсулинорезистентностью. Развивается у взрослых, обычно после 40 лет. Не сопровождается кетозом. В его лечении инсулин не применяют.

20.21. Каковы причины развития сахарного диабета I типа?

Сахарный диабет I типа является заболеванием с генетической

предрасположенностью, в возникновении которого важная роль принадлежит факторам внешней среды (рис. 63).

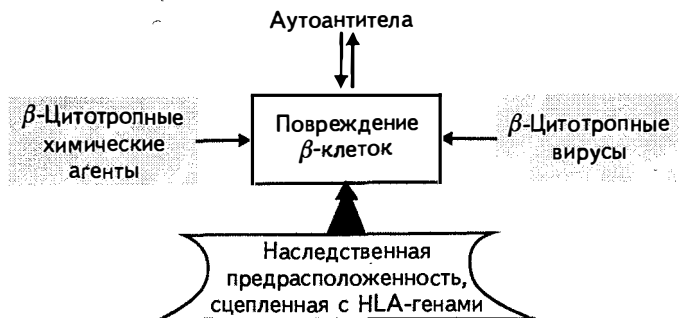


Рис.63. Причины сахарного диабета I типа

Наследственная предрасположенность к диабету I типа обусловлена антигенассоциированным характером этого заболевания. Так, доказана связь между возникновением сахарного диабета I типа и наличием определенных HLA-генов (B8, Bw15, Dw3, Dw4) в главном комплексе гистосовместимости (МНС). Это наводит на мысль о значении аутоиммунных механизмов в развитии этой болезни.

Среди факторов внешней среды, способных повреждать β -клетки панкреатических островков, большое значение имеют β -цитотропные вирусы (вирусы Коксаки, эпидемического паротита, кори) и β -цитотропные химические агенты (например, аллоксан, стрептозотоцин).

20.22. Какие механизмы лежат в основе развития абсолютной инсулиновой недостаточности при сахарном диабете I типа?

Генетическая предрасположенность, связанная с генами МНС, проявляется, с одной стороны, образованием аутоантител, способных избирательно повреждать β -клетки островков поджелудочной железы, с другой, — уменьшением резистентности клеток к действию экзогенных повреждающих факторов (β -цитотропных вирусов и химических агентов).

Все это вместе приводит к повреждению инсулярного аппарата и гибели β -клеток (рис. 64). Образование инсулина прекращается.

20.23. Каковы причины развития сахарного диабета II типа?

1. ***Наследственная предрасположенность.*** Она, однако, в отличие от диабета I типа, не связана с генами главного комплекса гистосовместимости (МНС).

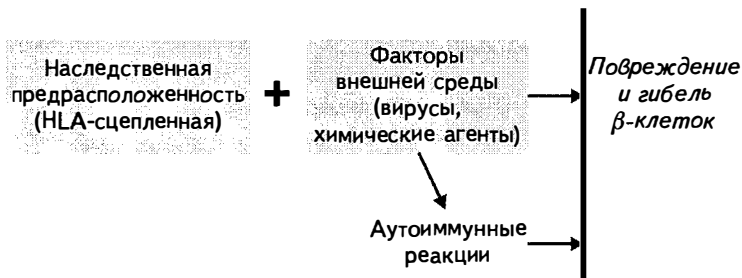


Рис.64. Механизмы абсолютной инсулиновой недостаточности при сахарном диабете I типа

2. *Ожирение*. Оно отмечается у 80% больных. Поэтому выделяют две формы сахарного диабета II типа: а) с ожирением; б) без ожирения.

В отличие от диабета I типа факторы внешней среды не имеют особого значения в этиологии диабета II типа.

20.24. Опишите патогенез сахарного диабета II типа с ожирением.

Условно выделяют два этапа патогенеза.

I. Гиперинсулинемический этап (рис. 65). Потребление большого количества пищи лицами с ожирением вызывает увеличение секреции инсулина (*гиперинсулинемия*). Эта реакция направлена на активацию процессов депонирования питательных веществ в жировой ткани.

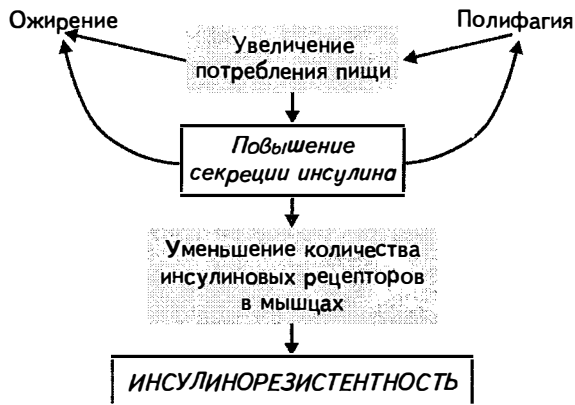


Рис.65. Гиперинсулинемический этап патогенеза сахарного диабета II типа с ожирением

В мышцах нет необходимости в действии инсулина. Поэтому они охраняют себя от избытка этого гормона уменьшением количества рецепторов на поверхности мышечных клеток. Развивается явление *инсулинорезистентности* мышечной ткани — ее чувствительность к действию инсулина падает.



Рис.66. Гипоинсулинемический этап патогенеза сахарного диабета II типа с ожирением

II. Гипоинсулинемический этап (рис. 66). Повышенная нагрузка на инсулярный аппарат может приводить к функциональному истощению β -клеток. Этому способствуют генетически обусловленные их дефекты и избыток в организме контринсулярных гормонов. Как следствие, количество секретируемого инсулина падает и развивается его относительная недостаточность. При этом действие инсулина на жировую ткань сохраняется (на жировых клетках много рецепторов к инсулину), а на мышечную ткань уменьшается вследствие развившейся инсулинорезистентности.

Клинически это проявляется развитием гипергликемии (нет действия инсулина на мышечную ткань) и отсутствием кетоза (сохраняется действие инсулина на жировую ткань).

20.25. Назовите возможные причины внепанкреатической недостаточности инсулина.

Внепанкреатическую недостаточность инсулина могут вызвать следующие причины:

- а) нарушение превращения проинсулина в инсулин;
- б) образование аномального инсулина;
- в) высокая активность печеночных инсулиназ;
- г) связывание инсулина сывороточными белками;
- д) образование антител против инсулина;
- е) аномалии инсулиновых рецепторов на поверхности периферических клеток.

20.26. Какие виды обмена веществ нарушаются при сахарном диабете?

Сахарный диабет — это заболевание, при котором нарушаются все виды обмена веществ: углеводный, жировой, белковый, водно-электролитный обмен, кислотно-основное состояние.

20.27. Объясните механизмы развития гипергликемии при сахарном диабете.

Абсолютная или относительная недостаточность инсулина при сахарном диабете вызывает развитие гипергликемии, в основе чего лежат следующие механизмы.

I. *Увеличение поступления глюкозы в кровь из печени.* Это объясняется тем, что снимается тормозное влияние инсулина на ферменты гликогенолиза и глюконеогенеза, вследствие чего увеличивается интенсивность этих процессов в печени.

II. *Уменьшение использования глюкозы инсулинозависимыми тканями.* Это связано с тем, что при дефиците инсулина: а) уменьшается проницаемость клеточных мембран для глюкозы в мышечной (при обоих типах сахарного диабета) и жировой (только при диабете I типа) ткани; б) уменьшается образование гликогена в печени и мышцах; в) падает активность пентозного цикла в печени и жировой ткани; г) уменьшается активность гликолиза во всех инсулинозависимых тканях; д) происходит угнетение ферментов цикла Кребса в печени и мышцах; е) нарушается превращение глюкозы в жиры в печени и жировой клетчатке.

20.28. Какие клинические признаки сахарного диабета обусловлены гипергликемией?

Можно выделить три группы таких признаков.

I. Гипергликемия, глюкозурия, полиурия, полидипсия (жажда).

Глюкозурия возникает тогда, когда концентрация глюкозы в крови превышает так называемый “почечный порог”, т.е. 10 ммоль/л.

Вследствие появления глюкозы во вторичной моче в ней увеличивается осмотическое давление. Это вызывает осмотический диурез и *полиурию*.

Как результат полиурии развивается *обезвоживание* и *жажда*.

II. Высокая гипергликемия (свыше 30 ммоль/л) вызывает увеличение осмотического давления крови, вследствие чего развивается дегидратация тканей, особенно мозга. Это является причиной так называемой *гиперосмолярной комы*.

III. При гипергликемии существенно возрастает скорость *неферментативного гликозилирования белков* (химического взаимодействия белков с глюкозой крови). Это вызывает структурные и функциональные нарушения многих белков, что проявляется различными изменениями в организме, среди которых деформация и гемолиз эритроцитов, нарушения свертывания крови, повышение проницаемости сосудистой стенки, помутнение хрусталика и др.

20.29. Какие нарушения свидетельствуют о расстройствах жирового обмена при сахарном диабете?

1. *Гиперлипидемия* — увеличение содержания в крови свободных жирных кислот. Связана с активацией липолиза и подавлением липогенеза в жировой ткани вследствие нарушения баланса между инсулином и контринсулярными гормонами (рис. 67).

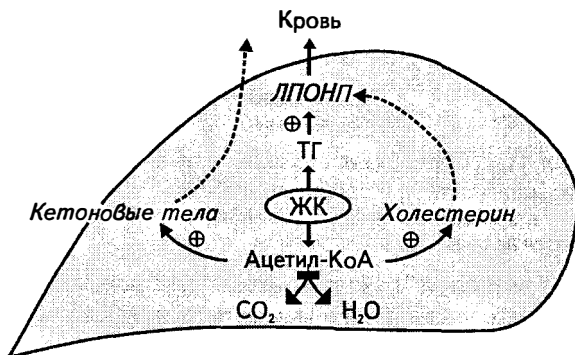


Рис.67. Превращение жирных кислот (ЖК) в печени при сахарном диабете:

ТГ — триглицериды; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности

2. *Кетоз* (гиперкетонемия и кетонурия). Увеличение содержания кетонотел в крови и появление их в моче связано с гиперлипидемией (см. разд. 21).

3. *Гиперлиппротеинемия.* Характеризуется увеличением содержания в крови липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) (см. разд. 21).

4. *Жировая инфильтрация печени.* Как и гиперлиппротеинемия, она является следствием избыточного поступления в печень свободных жирных кислот. Последние выводятся из печени, превращаясь в триглицериды, а затем вовлекаясь в образование ЛПОНП, — развивается гиперлиппротеинемия. Если возможности гепатоцитов формировать мицеллы ЛПОНП исчерпываются, избыток триглицеридов откладывается в печеночных клетках.

5. *Похудение.* При нелеченном сахарном диабете нарушается способность жировой ткани превращать свободные жирные кислоты плазмы крови в триглицериды. Это связано с торможением липогенеза при отсутствии инсулина и подавлением реакций гликолиза, необходимых для этого процесса (рис. 68).

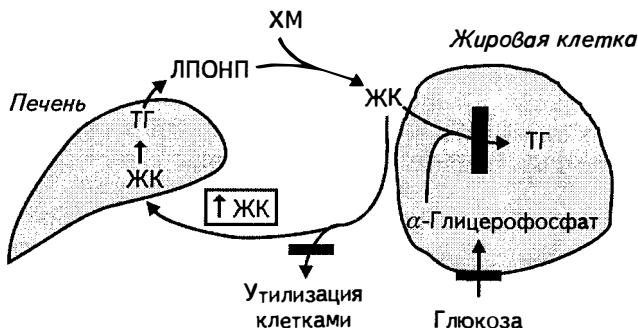


Рис.68. Нарушение депонирования жирных кислот (ЖК) в жировой ткани при сахарном диабете:

ТГ — триглицериды; ХМ — хиломикроны; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности

Усиление липолиза под действием контринсулярных гормонов также способствует уменьшению массы жировой клетчатки.

6. *Атеросклероз* (см. вопр. 20.33).

20.30. Чем проявляются нарушения белкового обмена при сахарном диабете?

1. *Аминоацидемия* — увеличением содержания аминокислот в плазме крови (рис. 69).

В основе этого лежит уменьшение транспорта аминокислот в мышечные клетки (при отсутствии инсулина уменьшается проницаемость клеточных мембран для аминокислот) и усиление протеолиза в мыш-

цах, вследствие чего освободившиеся аминокислоты поступают в кровь.

Избыток свободных аминокислот поглощается печенью, где усиливаются процессы их превращения в глюкозу (глюконеогенез). Это, в конечном итоге, приводит к дальнейшему увеличению уровня гипергликемии.

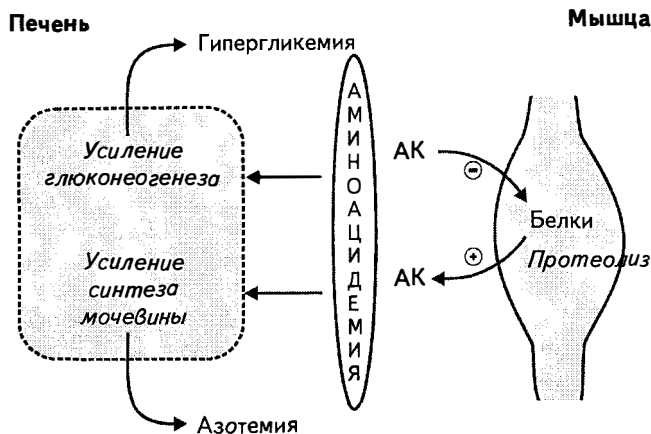


Рис.69. Нарушение обмена белков при сахарном диабете:
АК — аминокислоты

2. *Нарушениями биосинтеза белков.* Это напрямую связано с падением анаболического действия инсулина.

Клинически угнетение белоксинтетических процессов проявляется нарушениями физического и умственного развития детей, замедлением заживления ран, нарушениями образования антител, вследствие чего увеличивается чувствительность к инфекциям, часто развивается фурункулез.

20.31. Какие нарушения водно-электролитного обмена характерны для сахарного диабета? Каков их патогенез?

1. *Обезвоживание (дегидратация).* Является следствием полиурии. Усугубляет дегидратацию рвота, которая часто сопровождает ацидоз развивающийся у больных сахарным диабетом (рис. 70).

2. *Гиперкалиемия.* Является следствием активации внутриклеточного протеолиза. Происходит освобождение связанного с белками калия, и его ионы выходят из клеток в тканевую жидкость и кровь.

3. *Гипонатриемия.* Если процессы ацидогенеза в дистальных извитых канальцах почечных нефронов не обеспечивают полного оттитро-

вываания гидрокарбонатного буфера, то какая-то часть ионов натрия теряется с мочой вместе с анионами органических кислот (ацетоуксусной, β -оксимасляной).

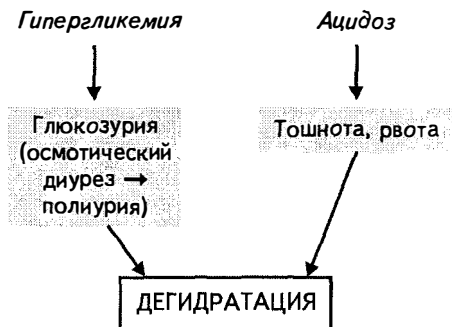


Рис.70. Механизмы дегидратации при сахарном диабете

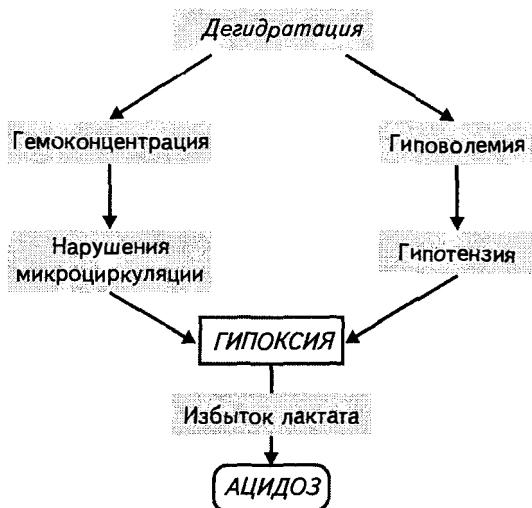


Рис.71. Механизмы лактацидемии при сахарном диабете

20.32. Какие нарушения кислотно-основного состояния развиваются при сахарном диабете?

Для сахарного диабета характерным является развитие *негазового ацидоза*. В зависимости от механизмов его развития выделяют:

а) кетонемический метаболический ацидоз — связан с накоплением кетоновых тел;

б) лактацидемический метаболический ацидоз — связан с накоплением молочной кислоты. Причиной образования последней является обезвоживание, приводящее к гиповолемии, сгущению крови (гемоконцентрации) и, как следствие, — к гипоксии (рис. 71).

20.33. Какие варианты коматозных состояний могут развиваться при сахарном диабете?

1. *Диабетическая кетонемическая кома.* В основе ее развития лежат ацидоз и интоксикация, обусловленные кетоновыми телами.

2. *Гиперосмолярная кома.* Развивается вследствие дегидратации головного мозга, обусловленной высокой степенью гипергликемии (см. вопр. 20.26).

3. *Лактацидемическая кома.* Обусловлена накоплением молочной кислоты и связанным с этим ацидозом.

4. *Гипогликемическая кома.* Может развиваться в результате передозировки инсулина при лечении сахарного диабета.

20.34. Какие осложнения характерны для сахарного диабета?

Макроангиопатии, микроангиопатии, нейропатии.

20.35. Какие механизмы могут лежать в основе развития макроангиопатий при сахарном диабете?

Макроангиопатии характеризуются ускоренным развитием атеросклероза в артериях больных сахарным диабетом. Чаще всего поражаются венечные артерии сердца, артерии головного мозга и нижних конечностей. Это может приводить к развитию таких осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, гангрена пальцев ног и всей стопы.

Существуют две концепции, объясняющие патогенез макроангиопатий.

I. Концепция нарушенного гомеостаза (собственно диабетическая). Главное значение в развитии атеросклероза при сахарном диабете придает общим нарушениям обмена веществ в организме, а именно гипергликемии, гиперлиппротеинемии и ацидозу.

Патогенетическое значение *гипергликемии* состоит в том, что она: 1) является причиной неферментативного гликозилирования липопротеидов плазмы крови, вследствие чего существенно увеличивается их атерогенность; 2) вызывает неферментативное гликозилирование мембранных белков эндотелиальных клеток и, как следствие, приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки; 3) активирует сорбитоловый путь превращения глюкозы в гладкомышечных клетках сосу-

дов. Последнее происходит, если концентрация глюкозы в крови превышает 20 ммоль/л.

Результатом активации *сорбитолового пути* является образование в клетках фруктозы. Поскольку плазматическая мембрана не проницаема для этого вещества, оно накапливается в цитоплазме, повышая осмотическое давление внутриклеточной жидкости, вызывая отек и повреждение клеток.

Гиперлиппротеинемия при сахарном диабете характеризуется увеличением содержания в крови липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и появлением “модифицированных” липопротеидов (ЛП): гликозилированных и ацетоацетилированных ЛП. О значении указанных нарушений в развитии атеросклероза см. разд. 28.

С возникновением *ацидоза* связаны повышение проницаемости сосудистой стенки и повреждение ее гладкомышечных и эндотелиальных клеток — факторы, способствующие атеросклерозу.

II. Инсулиновая концепция. Ее сторонники считают, что ведущим звеном в патогенезе диабетических макроангиопатий является *гиперинсулинемия*. Увеличение содержания инсулина в крови может быть эндогенным, как при сахарном диабете II типа, и экзогенным, как результат передозировок инсулина при лечении диабета I типа.

Инсулин в больших количествах, обладая митогенным действием, вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток артериальной стенки, что приводит к формированию фиброзных атеросклеротических бляшек.

20.36. Как объясняют развитие микроангиопатий при сахарном диабете? Чем они могут проявляться?

Микроангиопатии — это поражения сосудов микроциркуляторного русла (артериол, капилляров), возникающие как осложнение сахарного диабета. Сущность этих поражений состоит в значительном увеличении толщины базальной мембраны микрососудов, что затрудняет обмен веществ между кровью и тканями.

Среди механизмов развития микроангиопатий большое значение имеют увеличение синтеза гликопротеинов базальной мембраны и неферментативное гликозилирование ее компонентов.

Микроангиопатии чаще всего проявляются поражением сосудов почек (диабетическая нефропатия) и сетчатки глаз (диабетическая ретинопатия). Как следствие, могут развиваться хроническая почечная недостаточность, отслоение сетчатки.

20.37. Каков патогенез нейропатий при сахарном диабете?

Нейропатии — это специфические поражения нервных проводников у больных сахарным диабетом. Они проявляются расстрой-

ствами чувствительности, вегетативных и двигательных функций, нервной трофики.

В основе патогенеза диабетических нейропатий лежат процессы демиелинизации нервов и нарушение аксоплазматического транспорта.

Демиелинизация включает в себя разрушение миелиновой оболочки нервных волокон и нарушение образования миелина. Эти расстройства связывают с: а) активацией сорбитолового пути превращения глюкозы в шванновских клетках, что вызывает их повреждение и гибель; б) угнетением миоинозитонового пути, вследствие чего нарушается образование миоинозитола — вещества, необходимого для построения миелина.

20.38. Назовите основные патогенетические принципы лечения сахарного диабета.

1. *Введение инсулина* при инсулинозависимом сахарном диабете I типа.

Перспективными в этом плане являются трансплантация β -клеток островков поджелудочной железы и применение автоматизированных систем дозировки и введения инсулина.

2. *Введение фармакологических препаратов*, устраняющих гипергликемию, — гипогликемических средств (бигуаниды, производные сульфонилмочевины).

3. *Диетотерапия*, исключая из питания продукты с высоким содержанием сахара и регулирующая энергетическую ценность пищи и режим ее потребления.

4. *Физические нагрузки* (тренировки). Они уменьшают уровень гипергликемии и увеличивают чувствительность мышечной ткани к инсулину.

21. НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

21.1. Назовите основные причины нарушений жирового обмена в организме.

Причинами расстройств жирового обмена могут быть нарушения:

- 1) переваривания и всасывания липидов в тонкой кишке;
- 2) транспорта липидов кровью;
- 3) депонирования липидов в жировой ткани;
- 4) жировой функции печени (см. разд. 31);
- 5) межклеточного обмена липидов в периферических тканях;
- 6) нервной и гормональной регуляции жирового обмена.

21.2. Что может быть причиной нарушений переваривания и всасывания липидов в кишках?

1. Нарушение *эмульгирования жиров*: а) недостаточное поступление желчи в кишки (механическая желтуха); б) преждевременное разрушение желчных кислот бактериальной флорой при нарушении моторной функции кишок.

2. Нарушение *гидролитического расщепления жиров*: а) недостаточное поступление панкреатической липазы в двенадцатиперстную кишку; б) нарушение активации этого фермента недостаточной секреции желчи.

3. Нарушение *образования липидных мицелл* в полости тонкой кишки: а) недостаточное поступление желчи в тонкую кишку; б) связывание желчных кислот некоторыми лекарственными препаратами (холестирамин, неомицин и др.); в) образование кальциевых солей жирных кислот при избыточном поступлении кальция с пищей и водой.

4. Нарушение *всасывания мицелл*: а) быстрая эвакуация содержимого тонкой кишки (поносы); б) повреждение эпителия слизистой оболочки тонкой кишки (энтериты, радиационные поражения).

5. Нарушение *ресинтеза триглицеридов и формирования хиломикронов* в эпителиальных клетках кишок: а) уменьшение количества или подавление активности соответствующих ферментов; б) дефицит АТФ.

21.3. Какие изменения состава крови могут быть проявлением нарушений транспорта липидов в организме?

Гиперлипопротейнемия и *гиполипопротейнемия* — соответственно увеличение и уменьшение содержания липопroteinов в плазме крови; *дислипопротейнемия* — нарушение соотношения между отдельными классами липопroteinов плазмы крови; *гиперлипацидемия* — увеличение содержания свободных жирных кислот в крови.

21.4. Какими классами представлены липопротеиды плазмы крови?

В плазме крови содержатся хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП).

21.5. Дайте сравнительную характеристику разных классов липопротеидов плазмы крови.

Показатель	ХМ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПВП
Диаметр мицелл, нм	Около 500	Около 50	15–20	6–9
Основной липидный компонент	Триглицериды	Триглицериды	Холестерин	Фосфолипиды
Место образования	Эпителий тонкой кишки	Печень	Кровеносные капилляры печени	Печень, тонкая кишка
Функции	Транспорт экзогенных триглицеридов	Транспорт эндогенных триглицеридов	Транспорт холестерина к периферическим тканям	Транспорт холестерина от периферических тканей к печени

21.6. Как классифицируют гиперлиппротеинемии?

По происхождению гиперлиппротеинемии бывают *первичными* (наследственными) и *вторичными* (приобретенными).

Классификация ВОЗ предусматривает разделение гиперлиппротеинемий на типы в зависимости от того, содержание липопротеидов какого класса увеличено в крови (см. вопр. 21.9).

В зависимости от механизмов развития гиперлиппротеинемия может быть *продукционной* и *ретенционной*.

21.7. Какие генетические дефекты могут быть причиной развития первичных (наследственных) гиперлиппротеинемий?

1. Генетически обусловленные изменения структуры апопротеинов — белковой части липопротеидных мицелл, вследствие чего липопротеиды плазмы крови не могут взаимодействовать с соответствующими рецепторами или подвергаться ферментативным превращениям.

2. Наследственные дефекты ферментов, принимающих участие в обмене липопротеидов, в частности, дефицит липопротеинлипазы, печеночной липазы, лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ).

3. Аномалии клеточных рецепторов к липопротеидам.

21.8. Назовите возможные причины развития вторичных (приобретенных) гиперлипопропротеинемий.

1. Эндокринные болезни (сахарный диабет, гипотиреоз).
2. Метаболические расстройства (ожирение, подагра).
3. Болезни почек (нефротический синдром).
4. Болезни печени (обтурационная желтуха).
5. Интоксикации (алкоголизм).

21.9. Приведите классификацию гиперлипопропротеинемий, предложенную экспертами ВОЗ.

Тип гиперлипопропротеинемии	Характер изменений состава липопротеидов
Тип I	↑ХМ
Тип IIa	↑ЛПНП
Тип IIb	↑ЛПНП + ↑ЛПОНП
Тип III	↑Ремнантных (остаточных) частиц ХМ + ↑ЛППП
Тип IV	↑ЛПОНП
Тип V	↑ХМ + ↑ЛПОНП

Условные обозначения см. вопр. 21.4.

21.10. Приведите примеры развития разных типов гиперлипопропротеинемии по классификации ВОЗ.

Тип гиперлипопропротеинемии	Наследственные нарушения	Приобретенные нарушения
Тип I	Дефицит липопротеинлипазы	Системная красная волчанка
Тип IIa	Семейная гиперхолестеринемия (дефицит рецепторов к ЛПНП)	Гипотиреоз
Тип IIb	Комбинированная семейная гиперхолестеринемия	Нефротический синдром
Тип III	Семейная гиперлипопропротеинемия III типа	Ожирение
Тип IV	Комбинированная семейная гиперлипидемия	Сахарный диабет
Тип V	Семейная гипертриглицеридемия	Алкогольная интоксикация

21.11. Что такое продукционная и ретенционная гиперлипопротеинемия?

Продукционная гиперлипопротеинемия развивается вследствие увеличения образования липопротеидов, а *ретенционная* — в результате нарушения их утилизации.

21.12. В чем состоит патогенетическое значение гиперлипопротеинемий?

Гиперлипопротеинемии способствуют развитию *атеросклероза* (см. разд. 28).

21.13. Приведите примеры гипOLIпопротеинемий. Дайте краткую характеристику.

Уменьшение содержания в крови липопротеидов (*гипOLIпопротеинемия*) наблюдается значительно реже, чем гиперлипопротеинемия. Причиной этого состояния чаще всего являются наследственно обусловленные нарушения. Среди них:

1) *абеталипопротеинемия*. Отсутствует апопротеин В, вследствие чего не образуются хиломикроны и ЛПНП. Клинически проявляется стеатореей (появление жира в кале) и авитаминозами жирорастворимых витаминов. Наследуется аутосомно-рецессивно;

2) *гипобеталипопротеинемия*. Уменьшено содержание ЛПНП. Считают, что это доброкачественное состояние, способствующее долголетию, поскольку препятствует развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца. Наследуется аутосомно-доминантно;

3) *танжерская болезнь* (от названия острова Танжер на восточном побережье США). Характеризуется полным отсутствием ЛПВП или наличием их аномальных форм. Нарушается транспорт холестерина от тканей в печень, он накапливается в периферических клетках. Клинически это проявляется гепатомегалией, спленомегалией, увеличением лимфатических узлов.

21.14. Что такое “модифицированные” липопротеиды? Приведите примеры. Каково их патогенетическое значение?

“Модифицированными” называют качественно измененные липопротеиды (ЛП). К ним, в частности, относятся гликозилированные ЛП (связаны с гликозильными группами, образуются при гипергликемии), ацетоацетилированные ЛП (связаны с ацетоуксусной кислотой, образуются при сахарном диабете); ЛП, связанные с продуктами перекисдного окисления липидов; липопротеид X (появляется при обтурационной желтухе); комплексы липопротеид-антитело.

“Модифицированные” ЛП являются атерогенными. Их накопление способствует развитию атеросклероза.



Рис.72. Избыточное потребление сахара является одной из причин ожирения и связанных с ним заболеваний

21.15. Что такое первичное и вторичное ожирение?

Первичным называют ожирение, которое представляет собой самостоятельный патологический процесс.

Вторичное ожирение является признаком тех или иных заболеваний. Наиболее распространенными вариантами вторичного ожирения являются *церебральное* и *гормональное* ожирение.

21.16. Назовите основные причины первичного ожирения.

1. *Избыточное потребление пищи*, превышающее энергетические затраты организма.

2. *Гиподинамия* — ограничение физической активности человека.

3. *Генетическая предрасположенность*. Может проявляться в особенностях пищевого поведения человека или в особенностях регуляции жирового обмена.

21.17. В каких случаях возникает церебральное ожирение?

Церебральное ожирение возникает при поражениях гипоталамуса, где сосредоточены центры, регулирующие пищевое поведение. Такие поражения возникают при травмах, опухолях, энцефалите. Ведущим механизмом ожирения в этом случае является *полифагия* (повышение аппетита).

21.18. Какие гормональные нарушения могут быть причиной вторичного ожирения?

Гормональное ожирение развивается как один из признаков эндокринных болезней. Оно сопровождается развитием: а) гипотиреоза; б) аденомы островков поджелудочной железы (гиперинсулинизм); в) синдрома Иценко–Кушинга; г) гипофункции половых желез.

21.19. Чем отличается гиперпластический тип ожирения от гипертрофического?

Гиперпластическое ожирение связано с гиперплазией жировых

клеток, т.е. с увеличением их количества. Для него характерны начало в раннем детском возрасте и большой избыточный вес.

В основе *гипертрофического ожирения* лежит увеличение массы отдельных жировых клеток, при этом их количество не меняется. Ожирение этого типа имеет более позднее начало и не столь выражено, как в предыдущем случае.

21.20. Какие существуют экспериментальные модели ожирения?

I. Экспериментальные модели *первичного ожирения*. Получены чистые линии мышей и крыс с генетически обусловленным ожирением, которое является признаком, передающимся от потомства к потомству.

II. Экспериментальные модели *вторичного церебрального ожирения*: а) разрушение вентромедиальных ядер гипоталамуса, образующих "центр насыщения"; б) электростимуляция латеральных ядер гипоталамуса, составляющих "центр аппетита".

III. Экспериментальные модели *вторичного гормонального ожирения*: а) выключение функции некоторых эндокринных желез (удаление щитовидной железы, кастрация); б) введение в организм большого количества некоторых гормонов (инсулина, глюкокортикоидов).

IV. Экспериментальные модели *местного ожирения* — пересечение симпатических нервов. При этом в ткани с нарушенной иннервацией увеличивается масса жировой клетчатки, поскольку прекращается липолитическое действие катехоламинов.

21.21. Какие механизмы лежат в основе увеличения массы жировой ткани при ожирении?

I. *Усиление липогенеза*. Этот механизм является ведущим при: а) усиленном поступлении жирных кислот в жировые клетки из хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности (переедание, церебральное ожирение, гиперинсулинизм); б) усиленном образовании жирных кислот в адипоцитах из глюкозы (избыточное потребление углеводов, гиперинсулинизм, гиперфункция коры надпочечников); в) увеличении активности ферментов липогенеза (гиперинсулинизм).

II. *Угнетение липолиза*. Основу этого механизма составляет уменьшение активности гормончувствительной липазы адипоцитов. Это бывает при: а) гиподинамии; б) гипотиреозе; в) нарушении симпатической иннервации.

21.22. В чем состоит патогенетическое значение ожирения?

При ожирении значительно возрастает риск возникновения многих соматических болезней. Среди них атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сахарный диабет II типа.

21.23. Что такое гиперкетонемия? Какие причины и механизмы лежат в основе ее развития?

Гиперкетонемия — это накопление кетоновых тел в крови. К ним относятся ацетоуксусная кислота, β -оксимасляная кислота, ацетон.

Основной причиной гиперкетонемии является увеличение содержания в крови свободных жирных кислот — *гиперлипидемия*. Последняя связана с усилением липолиза в жировой ткани, например, при сахарном диабете I типа, лихорадке, во втором периоде голодания.

Избыток свободных жирных кислот поступает в печень, где под действием ферментов β -окисления образуется большое количество ацетил-КоА. Какая-то его часть подвергается дальнейшим превращениям в цикле Кребса (интенсивность этого процесса зависит от энергетических потребностей гепатоцитов), а оставшееся неиспользованное количество идет на образование кетоновых тел, которые поступают в кровь и могут быть утилизированы как ценный энергетический субстрат периферическими клетками.

При некоторых заболеваниях, например, при сахарном диабете I типа, использование кетоновых тел клетками нарушается. Это усугубляет гиперкетонемию.

Гиперкетонемия всегда сопровождается *кетонурией* (ацетонурией) — появлением кетоновых тел (ацетона) в моче.

21.24. Какие гормоны усиливают липолиз в жировой ткани и могут вызывать гиперлипидемию с последующей гиперкетонемией?

Липолитическим действием обладают контринсулярные гормоны, в частности, катехоламины, глюкагон, глюкокортикоиды, тироксин. Они через активацию аденилатциклазной системы повышают активность гормончувствительной липазы клеток жировой ткани.

21.25. Какие нарушения в организме обуславливает гиперкетонемия?

1. Метаболический ацидоз. Связан с накоплением кислых продуктов (ацетоуксусной, β -оксимасляной кислот).

2. Интоксикация. Обусловлена главным образом ацетоном. Это вещество легко проникает в богатые липидами ткани, в частности, в структуры ЦНС и, “растворяя” липиды мембран, нарушает их барьерную и транспортную функции.

3. Кома. Является наиболее тяжелым нарушением. Развивается как следствие декомпенсированного метаболического ацидоза и интоксикации.

22. НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА, ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ И АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ

22.1. Что такое положительный и отрицательный азотистый баланс? Приведите примеры.

У взрослого здорового человека количество азотистых веществ, выводимых из организма, равняется количеству, которое он получает с пищей. Такое состояние называется азотистым равновесием.

В растущем организме, при беременности, при введении или избыточной выработке анаболических гормонов, при откармливании после истощающих заболеваний азота выводится меньше, чем поступает. В этом случае говорят о *положительном азотистом балансе*.

И наоборот, если азота выводится больше, чем поступает, то развивается *отрицательный азотистый баланс*. Это может быть при голодании, потере белков через почки (протеинурия), кожу (ожоги), кишки (поносы); при тиреотоксикозе, инфекционной лихорадке.

22.2. Назовите основные причины алиментарной белковой недостаточности.

Алиментарная белковая недостаточность развивается вследствие нарушений поступления в организм белков, их переваривания и всасывания.

Основными ее причинами являются голодание, несбалансированное по аминокислотному составу питание, воспалительные и дистрофические изменения различных отделов кишок, сопровождающиеся нарушениями их секреторной и моторной функций.

22.3. Назовите основные причины нарушения биосинтеза белков в клетках.

1. Нарушения структуры генов, кодирующих информацию о строении белков (мутации).

2. Яды и специфические ингибиторы мультиферментных комплексов, обеспечивающих процессы транскрипции, трансляции и посттрансляционной модификации белков.

3. Дефицит незаменимых аминокислот.

4. Дефицит АТФ.

5. Нарушения образования транспортных и рибосомальной РНК, белков рибосом.

22.4. Нарушения каких этапов могут вызывать расстройство биосинтеза белков в клетках?

I. Нарушения *транскрипции* — образования информационной РНК на матрице ДНК.

II. Нарушения *трансляции* — синтез полипептидных цепей из аминокислот.

III. Нарушения *посттрансляционной модификации* белков — формирования их третичной и четвертичной структур.

22.5. Какие изменения белкового состава крови могут возникнуть в условиях патологии?

I. Гипопротейнемия — уменьшение содержания белков в плазме крови. Возникает, главным образом, за счет снижения количества альбуминов и может быть *приобретенной* и *наследственной*.

К гипопротейнемии приводят голодание, алиментарная белковая недостаточность, заболевания печени, выход белков из кровеносного русла (кровопотеря, плазмопотеря, экссудация, транссудация) и потеря белков с мочой (протеинурия).

Гипопротейнемия приводит к уменьшению онкотического давления плазмы крови, в результате чего жидкость выходит из кровеносных сосудов в интерстициальную ткань — развиваются *отеки*.

II. Гиперпротейнемия — увеличение содержания белков в плазме крови. Бывает *относительной* (сгущение крови) и *абсолютной*. Абсолютная гиперпротейнемия чаще всего обусловлена увеличением синтеза белков плазмы крови и, главным образом, γ -глобулинов (антител).

Клинические проявления гиперпротейнемии связаны с увеличением вязкости крови, изменением ее реологических свойств и, как следствие, нарушениями микроциркуляции.

III. Диспротейнемия — изменение соотношения между отдельными белковыми фракциями крови. Может быть *наследственной* и *приобретенной*. Часто связана с изменением спектра α - и γ -глобулинов. Характерна для острых воспалительных процессов ("белки острой фазы воспаления"), диффузных заболеваний соединительной ткани, аутоиммунных заболеваний.

Иногда в крови появляются качественно измененные белки, в частности, парапротеины и криоглобулины. Парапротеины — это иммуноглобулины, являющиеся продуктами единичных клонов лимфоцитов. Их появление обусловлено пролиферацией отдельных антителосинтезирующих клеток, что бывает при патологических процессах опухолевой природы (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема). Криоглобулины — это разновидность парапротеинов.

Они представляют собой патологические белки со свойствами иммуноглобулинов, преципитирующие при охлаждении.

22.6. Что такое продукционная и ретенционная гиперазотемия?

Гиперазотемия — это увеличение остаточного (небелкового) азота в крови. В норме остаточный азот на 50% состоит из азота мочевины, около 25% его приходится на долю аминокислот, остальная часть — на другие азотистые продукты.

Продукционная (печеночная) гиперазотемия возникает вследствие нарушения образования мочевины, детоксикации азотистых продуктов в печени.

Ретенционная (почечная) гиперазотемия является следствием нарушения выделительной функции почек.

22.7. Какие факторы могут вызывать нарушение образования мочевины в печени?

Нарушение синтеза мочевины может наблюдаться на заключительных этапах развития недостаточности печени как один из признаков нарушения ее детоксикационной функции.

Возможны наследственно обусловленные нарушения мочевинообразования. Их причиной может быть недостаточный синтез целого ряда ферментов: аргининсукцинатлиазы (аргининсукцинатурия), карбамоилфосфатсинтетазы и орнитинкарбамоилтрансферазы (аммониемия) и аргининсукцинатсинтетазы (цитруллинурия).

Следствием нарушения синтеза мочевины является накопление аммиака в крови и целый ряд тяжелых клинических проявлений, связанных с этим (подробно см. разд. 31).

22.8. В чем сущность и чем проявляются наследственно обусловленные нарушения обмена фенилаланина?

Наследственно обусловленным нарушением обмена фенилаланина является фенилкетонурия — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Его причиной является генетический дефект фермента фенилаланингидроксилазы, в норме преобразующего фенилаланин в тирозин (рис. 73). При отсутствии указанного фермента окисление фенилаланина идет по пути образования фенилпировиноградной и фенилмолочной кислот. Однако этот путь обладает малой пропускной способностью, и поэтому фенилаланин накапливается в большом количестве в крови, тканях и спинномозговой жидкости, что в первые же месяцы жизни ведет к тяжелому поражению центральной нервной системы и неизлечимому слабоумию.

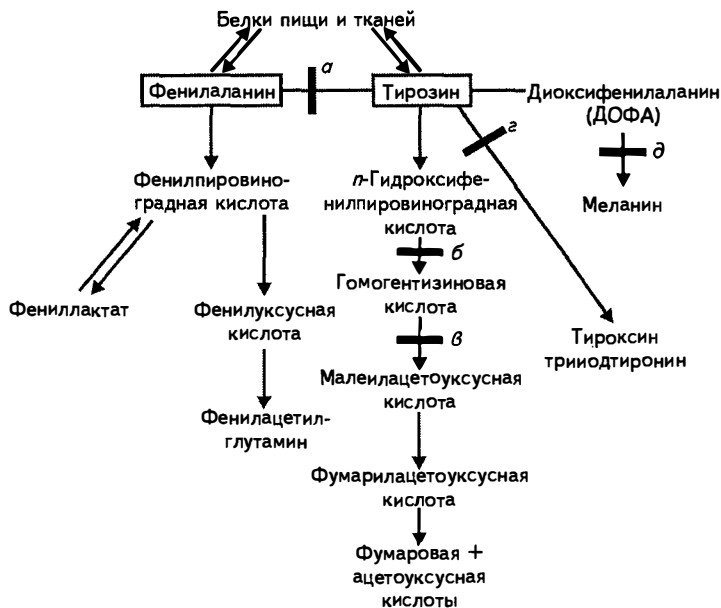


Рис.73. Блокада путей метаболизма фенилаланина и тирозина: блок *a* — фенилкетонурия; *b* — тирозиноз; *v* — алкаптонурия; *z* — гипотиреоз; *d* — альбинизм

22.9. В чем сущность и чем проявляются наследственно обусловленные нарушения обмена тирозина?

В зависимости от уровня генетических дефектов наследственно обусловленные нарушения обмена *тирозина* могут проявляться развитием тирозиноза, алкаптонурии, альбинизма. Все эти заболевания наследуются аутосомно-рецессивно.

Тирозиноз возникает вследствие генетического дефекта фермента — оксидазы парагидроксифенилпировиноградной кислоты. В результате она, являясь первым промежуточным продуктом обмена тирозина, не превращается в гомогентизиновую кислоту, накапливается в крови и вместе с тирозином выделяется с мочой.

Алкаптонурия является следствием нарушения синтеза оксидазы гомогентизиновой кислоты, превращающей последнюю в maleilacetoacetic acid. В результате в крови и моче появляется гомогентизиновая кислота. Моча при стоянии на воздухе, а также при добавлении к ней щелочи становится черной, что объясняется окислением гомогентизиновой кислоты кислородом воздуха и образованием алкаптона. Гомогентизиновая кислота из крови проникает в ткани —

хрящевую, сухожилия, связки, внутренний слой стенки аорты, вследствие чего появляются темные пятна в области ушей, носа, на склерах. Иногда развиваются тяжелые изменения в суставах.

Альбинизм обусловлен дефицитом фермента тирозиназы. Вследствие этого не образуется красящее вещество кожи и волос — меланин. Организм, лишенный пигмента, становится очень чувствительным к действию ультрафиолетового излучения.

22.10. Что такое подагра?

Подагра — это заболевание, в основе которого лежит накопление в организме мочевой кислоты — конечного продукта обмена пуриновых оснований, входящих в структуру нуклеиновых кислот.

Для больных подагрой характерно увеличение уровня мочевой кислоты в крови (*гиперурикемия*). Гиперурикемия может сопровождаться отложением солей мочевой кислоты в суставах и хрящах, где в силу слабого кровоснабжения всегда имеется тенденция к закислению среды, что способствует выпадению солей в осадок. Отложение солей вызывает острое подагрическое воспаление, сопровождающееся болью, лихорадкой и заканчивающееся образованием подагрических узлов и деформацией суставов.

22.11. Что является факторами риска подагры?

Факторами риска в отношении подагры могут быть:

- 1) избыточное поступление пуринов в организм (употребление в пищу большого количества мяса, особенно с вином и пивом);
- 2) избыточное поступление в организм молибдена, который входит в состав ксантиноксидазы, переводящей ксантин в гипоксантин, который затем превращается в мочевую кислоту;
- 3) пол (чаще болеют мужчины);
- 4) пожилой возраст, для которого характерна возрастная гиперурикемия;
- 5) наследственное предрасположение в виде доминантно наследуемого повышения уровня мочевой кислоты в крови и, возможно, изменения факторов, поддерживающих мочевую кислоту в растворенном состоянии.

23. НАРУШЕНИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

23.1. Что такое положительный и отрицательный водный баланс?

Если поступление воды в организм превышает ее выведение, то развивается *положительный водный баланс*.

Отрицательный водный баланс развивается тогда, когда выведение воды из организма превышает ее поступление. Классификация нарушений обмена воды представлена на рис. 74.

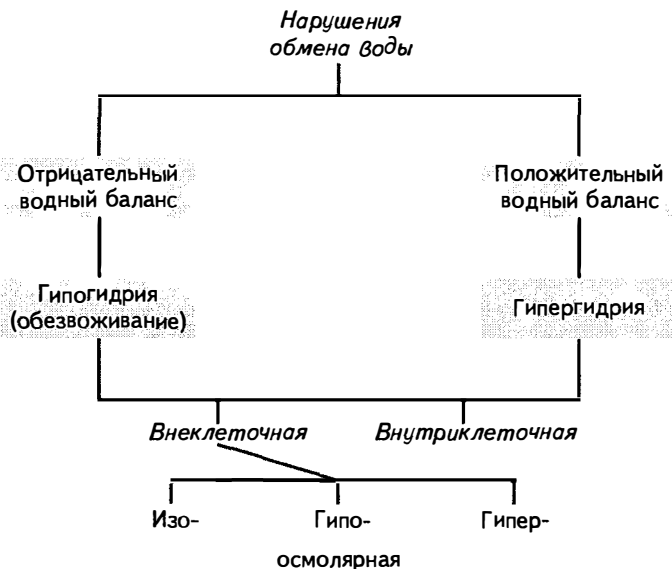


Рис.74. Классификация нарушений обмена воды

23.2. Какие гормоны принимают участие в защитно-компенсаторных реакциях организма при нарушениях водно-солевого обмена?

Альдостерон, вазопрессин (антидиуретический гормон), предсердный натрийуретический гормон, адреналин.

23.3. Какие факторы активируют и тормозят образование и секрецию альдостерона?

Основным фактором, стимулирующим образование и секрецию *альдостерона*, являются продукты активации ренин-ангиотензинной системы — *ангиотензин II* и *ангиотензин III* (рис. 75).

Их стимулирующий эффект максимально проявляется при условии нормальной секреции АКТГ аденогипофизом. В этом случае АКТГ оказывает так называемое перmissive действие.

Возможна также непосредственная стимуляция секреции альдостерона высокими концентрациями ионов калия в плазме крови.

Тормозят образование и освобождение альдостерона в кровь предсердный натрийуретический гормон и дофамин.

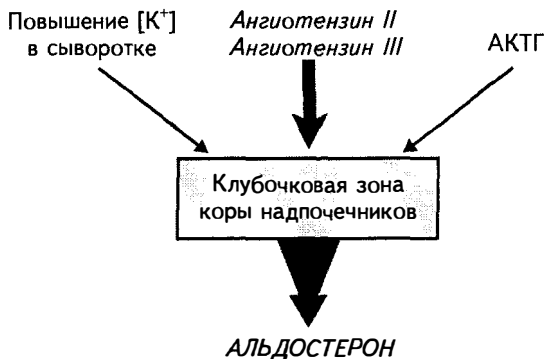


Рис.75. Факторы — стимуляторы секреции альдостерона.

23.4. Назовите основные функциональные эффекты альдостерона.

Основные функциональные эффекты альдостерона связаны с его влиянием на почки. Действуя на дистальные извитые каналы нефронов, альдостерон вызывает:

- 1) увеличение реабсорбции ионов натрия;
- 2) увеличение секреции ионов калия;
- 3) увеличение секреции ионов водорода (усиливает ацидогенез).

23.5. Что такое ренин-ангиотензинная система? Как она активируется? Назовите основные функциональные эффекты ангиотензина II и ангиотензина III.

Ренин-ангиотензинная система связана с функционированием юкстагломерулярного аппарата почек (ЮГА). Целый ряд факторов (нарушение кровообращения в почках, активация симпатoadренальной системы, уменьшение концентрации ионов натрия в плазме крови) вызывает выделение клетками ЮГА в кровь протеолитического фермента — *ренина* (рис. 76). Ренин действует на α_2 -глобулин плазмы крови (ангиотензиноген) и вызывает отщепление от него пептида, со-

стоящего из десяти аминокислотных остатков. Это вещество, еще не обладающее какой-либо биологической активностью, получило название *ангиотензин I*. При прохождении через капилляры легких от ангиотензина I под действием конвертирующего фермента эндотелиальных клеток происходит отщепление двух аминокислот, в результате чего образуется *ангиотензин II*. В дальнейшем под влиянием ангиотензинов происходит образование *ангиотензина III* (состоит из 7 аминокислотных остатков) и других пептидов, которые содержат 6, 5 и меньше аминокислот и не обладают биологической активностью (рис. 77).

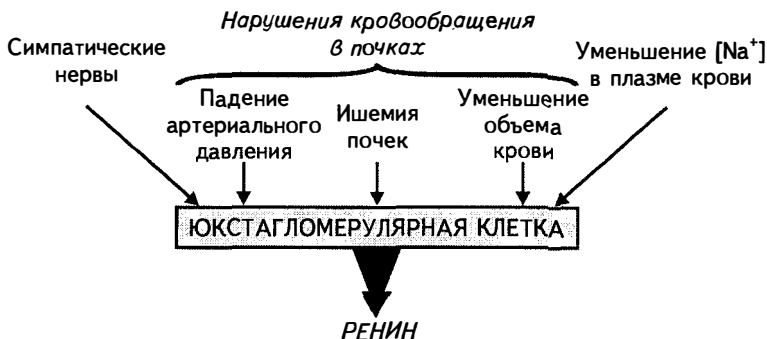


Рис.76. Факторы – стимуляторы секреции ренина

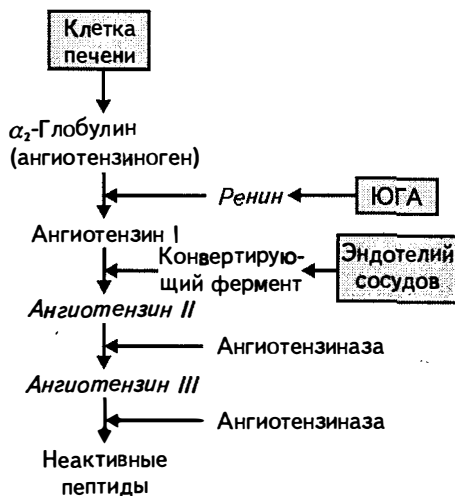


Рис.77. Ренин-ангиотензинная система

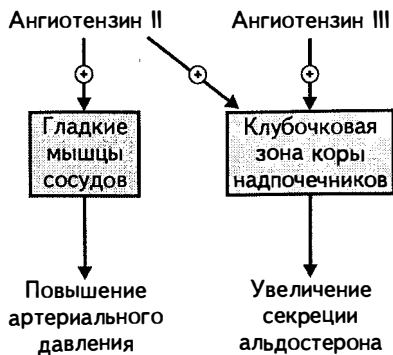


Рис.78. Функциональные эффекты ангиотензинов II и III

Ангиотензин II оказывает два эффекта: 1) вызывает сокращение гладких мышц артериол, в результате чего происходит их сужение и повышается артериальное давление; 2) действуя на клубочковую зону коры надпочечников, он активирует секрецию альдостерона.

Ангиотензин III обладает только одним из двух указанных действий — увеличивает секрецию альдостерона (рис. 78).

23.6. Какие факторы стимулируют образование и секрецию предсердного натрийурического гормона (атриопептина)? Каким действием обладает этот гормон?

Основным фактором, стимулирующим образование и секрецию *атриопептина*, является увеличение поступления крови в предсердия сердца и, в частности, увеличение объема циркулирующей крови. При этом происходит растяжение стенок предсердий, в результате чего мио-эндокринные клетки освобождают гормон в кровь.

Сегодня известны два важных функциональных эффекта атриопептина, связанные с его влиянием на клетки канальцевого эпителия почек и гладкие мышцы сосудов (рис. 79). Действуя на эти структуры, предсердный натрийурический гормон, с одной стороны, уменьшает реабсорбцию ионов натрия, в результате чего увеличивается натрийурез и диурез и уменьшается объем циркулирующей крови, а с другой, — вызывает расширение артериол, вследствие чего уменьшается общее периферическое сопротивление. В итоге происходит падение артериального давления.

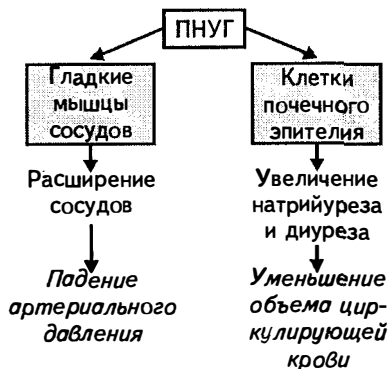


Рис.79. Функциональные эффекты предсердного натрийурического гормона (ПНУГ)

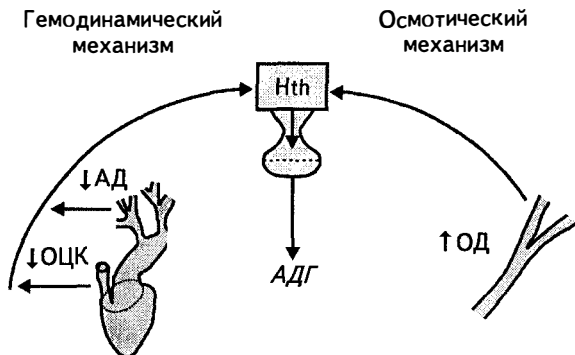


Рис.80. Механизмы активации освобождения вазопрессина (антидиуретического гормона – АДГ): АД – артериальное давление; ОД – осмотическое давление; ОЦК – объем циркулирующей крови; Hth – гипоталамус

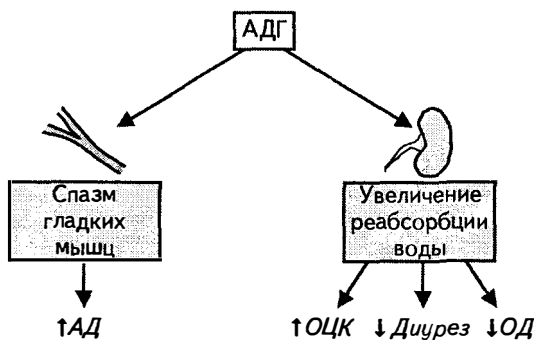


Рис.81. Функциональные эффекты вазопрессина (АДГ)

23.7. Что стимулирует секрецию вазопрессина (антидиуретического гормона)? Каким действием обладает этот гормон?

Существует два механизма активации секреции *вазопрессина* (рис. 80). Первый из них – *осмотический*, связан с увеличением осмотического давления крови и возбуждением центральных и периферических осморорецепторов. Второй механизм – *гемодинамический*, начинает срабатывать при уменьшении объема циркулирующей крови на 7–15%. При этом происходит возбуждение волюмо- и барорецепторов,

информация от которых поступает в паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса, где происходит образование вазопрессина. Этот гормон по отросткам нейронов опускается в нейрогипофиз, а оттуда поступает в кровь.

Наиболее важными эффектами вазопрессина являются (рис. 81):

- 1) сужение артериол и повышение артериального давления;
- 2) увеличение реабсорбции воды в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках почек, что ведет к уменьшению диуреза, увеличению объема циркулирующей крови.

23.8. Какие функциональные эффекты симпатoadреналовой системы обуславливают ее участие в защитно-компенсаторных реакциях организма при обезвоживании?

1. Активация ренин-ангиотензинной системы. Этот эффект связан с непосредственным действием катехоламинов на β -адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почек и опосредованным влиянием на ЮГА через спазм приносящих артериол.

2. Внутрпочечное перераспределение кровотока. При активации симпатoadреналовой системы происходит спазм сосудов кортикальных нефронов. Вследствие этого основная часть крови идет через юкстамедулярные нефроны, где площадь реабсорбции воды и ионов натрия, а также интенсивность этого процесса значительно больше, чем в кортикальных нефронах. Такое перераспределение кровотока в почках ведет к значительному увеличению реабсорбции натрия и воды и способствует их сохранению в организме.

3. Спазм артериол периферических тканей. При этом в соответствии с механизмом Старлинга уменьшается фильтрация воды из капилляров в ткани, что способствует поддержанию общего объема крови.

4. Уменьшение потоотделения. Эта реакция направлена на уменьшение потери воды и солей организмом.

23.9. Что такое внеклеточное обезвоживание? Назовите основные его причины.

Внеклеточное обезвоживание (гипогидрия, дегидратация, эксикоз) — это уменьшение объема внеклеточной жидкости. В основе его лежит отрицательный водный баланс.

Причинами внеклеточного обезвоживания могут быть:

I. **Недостаточное поступление воды в организм:** а) экстремальные ситуации, в которых может оказаться человек во время землетрясения, в пустыне (полное водное голодание); б) невозможность самостоятельно утолить жажду (тяжело больные люди, грудные дети); в) нару-

шение формирования чувства жажды при поражениях питьевого центра в ЦНС.

II. *Потеря воды организмом:* а) выделение большого количества жидкости почками (полиурия), например, при сахарном и несахарном диабете; б) потеря жидкости через пищеварительный канал (неукротимая рвота, поносы, гиперсаливация); в) усиленное потоотделение, например, при интенсивной физической работе, действии высокой температуры; г) увеличение выделения влаги с выдыхаемым воздухом при всех видах одышки; д) потеря воды с экссудатом при воспалении (отеки, воспаление серозных оболочек и др.); е) кровопотеря.

23.10. Что такое изоосмолярное, гипоосмолярное и гиперосмолярное обезвоживание? Приведите примеры.

Изоосмолярным называется обезвоживание, при котором осмотическое давление плазмы крови и межклеточной жидкости не меняется. Оно развивается в случаях эквивалентной потери воды и электролитов. Это наблюдается иногда при полиурии, расстройствах деятельности кишок, а также в первое время после острой кровопотери.

Гипоосмолярное обезвоживание характеризуется уменьшением осмотического давления внеклеточной жидкости и наблюдается в случае преимущественной потери солей. Оно развивается при потере секретов желудка и кишок (понос, рвота), а также при повышенном потоотделении, если потеря воды возмещается питьем без соли.

Гиперосмолярным называют обезвоживание, при котором увеличивается осмотическое давление внеклеточной жидкости. Это наблюдается в тех случаях, когда потеря воды превышает потерю электролитов (прежде всего натрия), например, при гипервентиляции, профузном потоотделении, потере слюны (пот и слюна гипотоничны по отношению к крови), а также при поносе, рвоте и полиурии, когда возмещение потери поступлением воды в организм недостаточно.

23.11. Какие защитно-компенсаторные реакции развиваются при внеклеточном обезвоживании?

1. Происходит переход жидкости из интерстициального сектора в сосуды. Это связано с тем, что в условиях обезвоживания уменьшается гидростатическое давление крови в капиллярах, с одной стороны, и увеличивается онкотическое давление крови вследствие ее сгущения (гемоконцентрации), с другой.

2. Уменьшение объема циркулирующей крови, связанное с обезвоживанием, ведет к возбуждению волюморецепторов и, в конечном итоге, к увеличению секреции антидиуретического гормона. Послед-

ний увеличивает реабсорбцию воды в почках, ограничивая ее потерю организмом.

3. Уменьшение объема циркулирующей крови вызывает активацию ренин-ангиотензинной системы и увеличение секреции альдостерона корой надпочечников. Это ведет к увеличению реабсорбции ионов натрия в почках и к нормализации осмотического давления внеклеточной жидкости.

4. В результате уменьшения артериального давления возбуждаются барорецепторы, что приводит к активации симпатoadренальной системы (см. вопр. 23.8).

5. Обезвоживание через центральные и периферические механизмы вызывает чувство жажды. В результате формируются поведенческие реакции, направленные на поиск воды и восполнение потерянной жидкости.

23.12. Что такое синдром ангидремии? Какие патогенетические механизмы играют ведущую роль в его развитии?

Ангидремия — это уменьшение содержания воды в жидкой части крови. Является крайним проявлением внеклеточного обезвоживания и характеризуется развитием ангидремического шока (рис. 82). Основное значение в его развитии имеют:

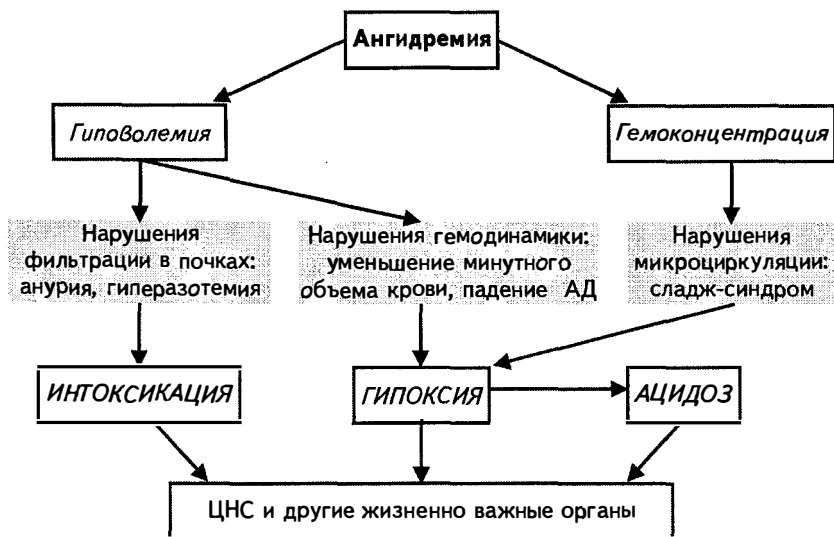


Рис.82. Патогенез ангидремического шока

1) *гиповолемия* (уменьшение объема циркулирующей крови). Она является причиной нарушения общей гемодинамики. Уменьшается минутный объем крови и артериальное давление, что ведет к развитию циркуляторной гипоксии и метаболического ацидоза. В результате гемодинамических нарушений развивается острая почечная недостаточность: уменьшается фильтрационное давление и, как следствие, развиваются олиго- и анурия, гиперазотемия и уремия (интоксикация);

2) *гемоконцентрация* (сгущение крови, увеличение ее вязкости). Вызывает прежде всего нарушения микроциркуляции, замедляется кровоток в капиллярах, развивается сладж-синдром, истинный капиллярный стаз. Следствием таких расстройств является развитие гипоксии и ацидоза.

Гипоксия, ацидоз и интоксикация являются основными факторами, нарушающими функции ЦНС и других жизненно важных органов и приводящими к смерти.

Признаки тяжелой ангидремии и смерть наступают у взрослых после потери 1/3, у детей — 1/5 объема внеклеточной жидкости.

23.13. Что является причиной внутриклеточного обезвоживания? Какие изменения в клетках возникают при этом?

Причиной *внутриклеточного обезвоживания* является увеличение осмотического давления межклеточной жидкости, что связано с развитием гипернатриемии (см. вопр. 23.29). В этих условиях вода по законам осмоса выходит из клеток в межклеточное пространство.

В результате обезвоживания увеличивается внутриклеточная концентрация электролитов, что ведет к нарушению гидратных оболочек белковых молекул. Уменьшается растворимость белков, они осаждаются, что, в конечном итоге, проявляется нарушениями их функций.

Кроме того, уменьшение воды в клетках приводит к уменьшению их объема и, как следствие, к уменьшению активной поверхности клеточных мембран. Результатом этого является нарушение функций, связанных с плазматической мембраной, — межклеточных взаимодействий, восприятия регуляторных сигналов, миграции и др.

23.14. Какими нарушениями на уровне организма проявляется внутриклеточное обезвоживание?

Среди общих нарушений на первый план выходят расстройства функции нейронов ЦНС. Это проявляется развитием невыносимой жажды, помрачением сознания, галлюцинациями, нарушениями ритма дыхания. Повышается температура тела, развивается “*солевая лихорадка*”.

Обезвоживание эндотелиальных клеток ведет к увеличению промежутков между ними и, как следствие, к увеличению проницаемости

стенки сосудов. Это может быть причиной выхода из капилляров в ткани белков плазмы крови и ее форменных элементов — развиваются *геморрагии*.

23.15. Что такое внеклеточная гипергидрия? Назовите основные ее причины.

Внеклеточная гипергидрия — это увеличение объема жидкости во внеклеточном секторе организма. Она является результатом положительного водного баланса.

Причинами внеклеточной гипергидрии могут быть:

I. *Избыточное поступление воды в организм*: а) питье соленой воды, не утоляющей жажду; б) внутривенное введение большого количества жидкости больным.

II. *Задержка воды в организме* вследствие нарушения ее выведения почками: а) почечная недостаточность (олиго- и анурия); б) нарушения регуляции почек (первичный и вторичный гиперальдостеронизм, гиперпродукция антидиуретического гормона).

23.16. Что такое изоосмолярная, гипоосмолярная и гиперосмолярная гипергидрия? Приведите примеры.

При *изоосмолярной гипергидрии* осмотическое давление внеклеточной жидкости не изменяется. Этот вид нарушений может наблюдаться в течение некоторого времени после введения избыточных количеств изотонических растворов.

Гипоосмолярная гипергидрия (водное отравление) характеризуется уменьшением осмотического давления внеклеточной жидкости. Этот вид гипергидрии в эксперименте на животных моделируют повторными введениями воды в желудок, особенно на фоне введения вазопрессина, альдостерона или удаления надпочечников. В клинике водное отравление возможно при рефлексорной анурии, а также во второй стадии острой почечной недостаточности.

Гиперосмолярная гипергидрия, для которой характерно увеличение осмотического давления внеклеточной жидкости, может развиваться при употреблении для питья соленой морской воды.

23.17. Какие защитно-компенсаторные реакции развиваются при внеклеточной гипергидрии?

1. Внеклеточная гипергидрия сопровождается увеличением объема циркулирующей крови. Это ведет к механическому растяжению клеток предсердий, которые в ответ на это освобождают в кровь предсердный натрийуретический гормон. Последний увеличивает натрийурез и диурез, вследствие чего уменьшается объем циркулирующей крови.

2. Увеличение объема циркулирующей крови является причиной уменьшения импульсации от волюморецепторов, в результате чего уменьшается секреция антидиуретического гормона и возрастает диурез.

23.18. Что такое отеки? Как они классифицируются?

Отеки — это избыточное накопление жидкости в тканях организма и серозных полостях.

Различают общие и местные отеки. *Общие отеки* являются проявлением внеклеточной гипергидрии, *местные* — связаны с нарушением баланса жидкости в ограниченном участке ткани или органа.

По этиологии выделяют отеки сердечные, почечные, печеночные, кахектические, воспалительные, аллергические, токсические и др.

В зависимости от механизмов развития отеки могут быть: 1) гидростатическими; 2) онкотическими и 3) микседематозными.

Гидростатические отеки возникают в результате увеличения гидростатического давления в капиллярах. В зависимости от причин такого увеличения можно выделить: а) гипervолемические; б) застойные; в) микроциркуляторные отеки.

Онкотические отеки возникают вследствие изменений онкотического давления в капиллярах или интерстициальной жидкости. В эту группу входят: а) гипopотеинемические; б) мембраногенные; в) лимфогенные отеки.

23.19. В развитии каких отеков ведущая роль принадлежит увеличению гидростатического давления крови в капиллярах?

Гидростатические отеки могут быть обусловлены следующими механизмами: 1) увеличением объема крови (гипervолемические отеки); 2) увеличением венозного давления (застойные отеки); 3) первичным нарушением микроциркуляции — расширением артериол и спазмом венул (микроциркуляторные отеки).

Гипervолемическими являются отеки при внеклеточной гипергидрии и отеки, связанные с задержкой в организме ионов натрия, например, при сердечной недостаточности, вторичном гиперальдостеронизме.

Причиной *застойных отеков* является нарушение оттока крови по венозным сосудам (хроническая сердечная недостаточность, нарушения венозных клапанов, тромбоз вен и др.).

Развитие *отеков по микроциркуляторному типу* вызывает гистамин, который одновременно расширяет артериолы и суживает вены.

23.20. В развитии каких отеков ведущая роль принадлежит уменьшению онкотического давления крови?

Онкотические отеки закономерно развиваются при уменьшении содержания белков (альбуминов) в плазме крови. Это приводит к уменьшению онкотического давления крови и переходу жидкости из капилляров в интерстициальное пространство.

По такому механизму развиваются, в частности, отеки при голодании (*кахектические*); *нефротические* отеки, связанные с потерей белка (протеинурией); *печеночные* отеки, возникающие вследствие нарушения синтеза альбуминов в печени.

23.21. Какие отеки относятся к мембраногенным?

Мембраногенные отеки возникают вследствие повышения проницаемости стенки сосудов (см. разд. 14). Увеличение проницаемости сосудов является причиной выхода белков плазмы крови в межклеточное пространство, вследствие этого возрастает тканевое онкотическое давление и вода переходит из кровеносных сосудов в интерстиций.

Указанный механизм является ведущим в развитии аллергических, воспалительных, токсических отеков.

23.22. Что такое лимфогенные отеки?

Лимфогенные отеки возникают вследствие нарушений лимфообразования и лимфооттока. При этом нарушается выведение с лимфой белков, в норме фильтрующихся в ткань, и, как следствие, увеличивается тканевое онкотическое давление.

Среди причин развития лимфогенных отеков следует выделить сдавление лимфатических сосудов рубцовой тканью; увеличение центрального венозного давления (недостаточность сердца), препятствующее притоку лимфы в систему кровообращения.

23.23. Что такое микседематозные (“слизистые”) отеки?

Микседематозные — это особый вариант отеков, в основе которого лежит увеличение гидрофильности тканевых коллоидов. При этом в тканях возрастает количество связанной воды.

Микседематозные (“слизистые”) отеки характерны для гипофункции щитовидной железы.

23.24. Как происходит накопление воды в тканях при развитии отеков?

В патогенезе отеков различают две стадии.

Первая стадия — *накопление связанной воды*. Отечная жидкость связывается с тканевыми коллоидами и накапливается в основном в

гелеобразных структурах (коллагеновые волокна, основное вещество соединительной ткани). При этом клинические признаки отека незначительны — несколько увеличивается тургор ткани.

Вторая стадия — *накопление свободной воды*. Когда масса связанной воды увеличивается приблизительно на 30%, а гидростатическое давление в ткани достигает атмосферного, начинает накапливаться свободная несвязанная вода. Тогда появляются выраженные признаки отека: свободная вода перемещается в соответствии с силой гравитации, появляется симптом “ямки” при надавливании на ткань.

23.25. Как влияет ацидоз на развитие отеков?

Ацидоз усиливает развитие отеков. Это связано с тем, что при смещении pH в кислую сторону уменьшается гидрофильность структур соединительной ткани. Поэтому при поступлении воды в ткань меньшее ее количество будет связываться с тканевыми коллоидами и, следовательно, будет увеличиваться количество свободной несвязанной воды. В связи с этим при прочих равных условиях клинические признаки отека в кислой среде будут более выраженными (рис. 83).

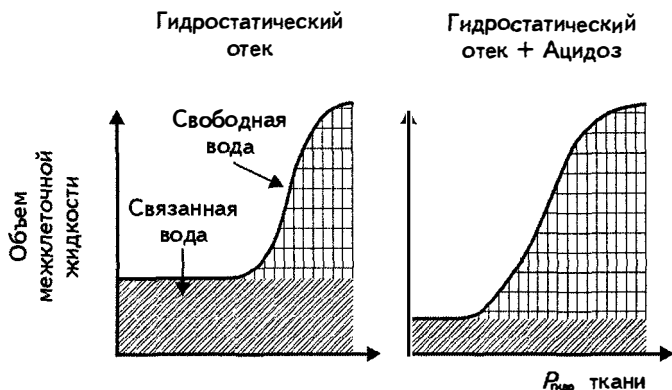


Рис.83. Влияние ацидоза на развитие отеков

23.26. В чем сущность опытов Старлинга, посвященных изучению патогенеза отеков?

Э.Старлинг (1896) в опытах на лягушках изучал роль онкотического давления в развитии отеков. Он показал, что при перфузии лягушки физиологическим раствором, не содержащим белка, происходит быстрый переход жидкости из сосудов в ткань, вследствие чего вода задерживается в организме и масса животного возрастает. Если затем

переключить систему на перфузию сывороткой крови, то будет наблюдаться обратный процесс — жидкость выходит из тканей в кровеносные сосуды и масса лягушки постепенно восстанавливается до исходного уровня. Дегидратация тканей происходит значительно медленнее, чем развитие отеков. Это объясняется тем, что поступившая в ткань вода легко связывается с тканевыми коллоидами и гораздо труднее переходит опять в свободное состояние.



Э. Старлинг
(1866–1927)

23.27. Что является причиной развития внутриклеточной гипергидрии? Чем она проявляется на уровне организма?

Основной причиной *внутриклеточной гипергидрии* является уменьшение осмотического давления *внеклеточной жидкости*, что связано с развитием гипонатриемии (см. *вопр. 23.30*). В этих условиях вода по законам осмоса устремляется из *межклеточного пространства* в клетки — появляются признаки генерализованного отека клеток.

Клинически возникают явления *водного отравления*, среди которых на первый план выступает отек мозга, проявляющийся сильной головной болью, тошнотой, рвотой, судорогами.

23.28. Какие механизмы могут лежать в основе развития отека клетки при ее повреждении? Каково патогенетическое значение данного явления?

Среди механизмов развития *отека клетки* основное значение имеют:

1) *распад внутриклеточных структур*, белков, вследствие чего освобождаются связанные с ними катионы (в основном ионы калия) и увеличивается *внутриклеточное осмотическое и онкотическое давление*;

2) *нарушение проницаемости клеточной мембраны*, в результате чего ионы натрия и хлора поступают в клетку и увеличивают осмотическое давление цитоплазмы;

3) *нарушение функционирования натрий-калиевых насосов*, приводящее к накоплению ионов натрия в клетке.

Отек клетки усугубляет процессы ее повреждения. Это связано с тем, что: а) увеличивается проницаемость клеточных мембран вследствие их осмотического растяжения; б) возможно явление электрического “пробоя” плазматической мембраны возбудимых клеток; в) происходит механический разрыв мембран при их растяжении.

23.29. Назовите причины гипернатриемии, защитно-компенсаторные реакции, возникающие при этом, и патогенетическое значение указанного нарушения.

В зависимости от причин развития различают первичную и вторичную гипернатриемию.

Первичная гипернатриемия (абсолютное увеличение ионов натрия в организме) может возникать либо в результате увеличения поступления натрия в организм (прием большого количества хлорида натрия, введение его гипертонического раствора), либо вследствие уменьшения выведения натрия из организма (первичный и вторичный гиперальдостеронизм, почечная недостаточность).

Вторичная (относительная) гипернатриемия — это увеличение содержания ионов натрия в крови и межклеточной жидкости вследствие потери воды организмом. При этом общее содержание натрия в организме может не изменяться, а иногда и уменьшается. Такое состояние возникает при гипервентиляции, поносах, повышенном потоотделении, несахарном диабете.

В результате гипернатриемии повышается осмотическое давление внеклеточной жидкости, возбуждаются центральные и периферические осморецепторы, увеличивается поступление в кровь антидиуретического гормона. Последний усиливает реабсорбцию воды в почках, в результате чего увеличивается объем внеклеточной жидкости и уменьшается ее осмотическое давление.

Основным следствием гипернатриемии является развитие внутриклеточного обезвоживания (см. вопр. 23.13, 23.14).

23.30. Назовите причины гипонатриемии, защитно-компенсаторные реакции, возникающие при этом, и патогенетическое значение указанного нарушения.

Первичная (абсолютная) гипонатриемия развивается в результате уменьшения поступления натрия в организм (бессолевая диета, анорексия) или вследствие увеличения выведения натрия из организма почками (гипофункция коры надпочечников, почечная недостаточность).

Причиной вторичной (относительной) гипонатриемии является избыточное поступление в организм воды или ее задержка — гипонатриемия вследствие разведения.

Уменьшение концентрации ионов натрия во внеклеточной жидкости вызывает, с одной стороны, усиление секреции альдостерона через ренин-ангиотензинный механизм, с другой, — уменьшение поступления в кровь антидиуретического гормона, поскольку уменьшается импульсация от осморецепторов. Следствием этого является

усиление реабсорбции ионов натрия и угнетение реабсорбции воды в почках — осмотическое давление внеклеточной жидкости восстанавливается.

Патогенетическое значение гипонатриемии состоит в развитии генерализованного отека клеток (см. вопр. 23.27).

23.31. Назовите причины гиперкалиемии, защитно-компенсаторные реакции, возникающие при этом, патогенетическое значение указанного нарушения.

Гиперкалиемией называют увеличение содержания ионов калия в плазме крови свыше 5,5 ммоль/л.

Причинами ее развития могут быть: 1) избыточное поступление калия в организм; 2) переход ионов калия из внутриклеточного во внеклеточное пространство при массивном повреждении клеток, при увеличении интенсивности катаболических процессов и ацидозе; 3) нарушение выведения калия из организма (олиго- и анурия, недостаточность функции коры надпочечников).

Увеличение концентрации ионов калия в крови непосредственно активирует клетки клубочковой зоны коры надпочечников и вызывает усиление секреции альдостерона. Последний увеличивает секрецию ионов калия в почечных нефронах и таким образом восстанавливает их концентрацию в крови.

Следствиями гиперкалиемии являются: 1) нарушение деятельности возбудимых тканей (нервной и мышечной), в результате чего развиваются расстройства функции ЦНС, сердечно-сосудистой системы, скелетной мускулатуры, гладких мышц пищеварительного канала; 2) развитие негазового ацидоза (см. разд. 25).

23.32. Назовите причины гипокалиемии, защитно-компенсаторные реакции, возникающие при этом, патогенетическое значение указанного нарушения.

Гипокалиемия — это уменьшение концентрации ионов калия в плазме крови ниже 3,5 ммоль/л.

Причинами ее развития могут быть: 1) недостаточное поступление калия в организм с пищей (длительное использование диеты, не содержащей продуктов растительного происхождения); 2) усиленный переход ионов калия из внеклеточного пространства в клетки, что бывает при усилении анаболических процессов и алкалозе; 3) потеря калия организмом (полиурия, гиперальдостеронизм, длительное использование мочегонных средств).

При гипокалиемии развивается гиперполяризация мембран секреторных клеток и в связи с этим уменьшается секреция альдостерона

корой надпочечников. Это вызывает уменьшение секреции ионов кальция клетками почечного эпителия.

Патогенетическое значение гипокалиемии состоит в том, что: а) увеличивается порог возбудимости клеток и, как следствие, появляются общая слабость, метеоризм, гипотония скелетных мышц, уменьшается кожная чувствительность; 2) развивается гипокалиемический алкалоз (см. разд. 25).

23.33. Назовите причины и основные проявления нарушений обмена магния в организме.

Магний является одним из наиболее важных внутриклеточных катионов. Его концентрация в клетках в 3–10 раз превышает его концентрацию во внеклеточной среде. Он является активатором многих ферментативных процессов (реакций фосфорного обмена, гликолиза; ряда этапов синтеза белков и жирных кислот; распада нуклеиновых кислот и др.). В большинстве реакций, в которых принимает участие АТФ, обязательным является образование его комплексов с ионами магния.

Причинами *увеличения содержания магния* в организме могут быть: поражения почек с нарушением их выделительной функции (уремия), отравления соединениями магния. При этом развивается *гипермагниемия* (увеличение концентрации магния в плазме крови свыше 1 ммоль/л), которая проявляется угнетением центральной нервной системы: развивается депрессия и сон (магнезиальный наркоз), происходит торможение функций дыхательного центра.

К *уменьшению содержания магния* в организме могут приводить: нарушения всасывания этого элемента в кишках (неукротимая рвота, поносы, панкреатит); парентеральное введение больших количеств жидкости, не содержащей магния; нарушения функции эндокринных желез (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, первичный гиперальдостеронизм); поражения печени (хронический алкоголизм, цирроз). Указанные причины могут вызывать развитие *гипомагниемии* (уменьшения концентрации магния в плазме крови ниже 0,75 ммоль/л), которая проявляется:

а) тетанией (приступами судорог), протекающей тяжелее, чем при гипокальциемии;

б) появлением трофических язв на коже;

в) ухудшением усвоения пищи, вызывающим нарушение процессов роста;

г) снижением температуры тела;

д) распространенным обывествлением тканей, которое в первую очередь затрагивает кровеносные сосуды, почки, хрящевую ткань. При этом содержание кальция в организме не меняется.

24. НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

24.1. Какие гормоны осуществляют регуляцию фосфорно-кальциевого обмена в организме?

Паратирин (п), кальцитонин, гормонально активная форма витамина D.

24.2. Как происходит образование гормонально активной формы витамина D?

В организме существует два источника витамина D: 1) образование витамина D₃ (холекальциферола) в коже из 7-дегидрохолестерина под действием ультрафиолетового излучения; 2) поступление в организм витамина D₂ (эргокальциферола) в составе пищевых продуктов.

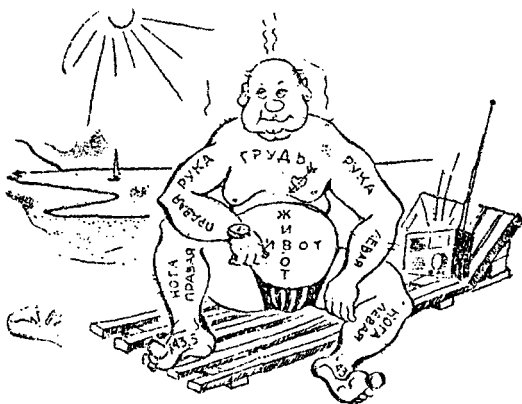


Рис.84. Витамин D образуется в коже под действием ультрафиолетового излучения

В печени под влиянием фермента 25-гидроксилазы образуется *транспортная форма* витамина — 25-оксивитамин D. Эта форма сначала в составе желчи выделяется в двенадцатиперстную кишку, а затем вместе с желчными кислотами обратно всасывается в кровь в тонкой кишке.

В почках под действием фермента 1 α -гидроксилазы образуется гормонально активная форма витамина D — 1,25-(OH)₂-витамин D, кроме того, возможно образование и неактивной формы — 24,25-(OH)₂-витамин D.

Какая из этих форм образуется преимущественно, зависит от концентрации ионов кальция в плазме крови. При гипокальциемии

появляется в основном 1,25-(ОН)₂-витамин D и тормозится образование 24,25-(ОН)₂-витамина D; при гиперкальциемии – наоборот.

24.3. Назовите основные биологические эффекты гормонально активной формы витамина D.

Основной биологический эффект 1,25-(ОН)₂-витамина D – увеличение всасывания кальция и фосфатов в тонкой кишке. Действуя на эпителиальные клетки слизистой кишки, 1,25-(ОН)₂-витамин D, как и другие стероидные гормоны, проникает через плазматическую мембрану в цитоплазму энтероцитов, а затем в комплексе с внутриклеточным белком-рецептором в их ядро. В ядре происходит активация транскрипции генов, кодирующих структуру функционально важных белков: Са-связывающего белка и белков кальциевых насосов, в частности, Са-АТФ-азы.

Са-Связывающий белок встраивается в плазматическую мембрану апикальной части энтероцитов и обеспечивает облегченную диффузию ионов кальция из просвета кишок в цитоплазму клеток кишечного эпителия. Кальциевые насосы осуществляют активный транспорт ионов кальция из цитоплазмы энтероцитов через плазматическую мембрану базальной части клеток в интерстиций и кровь.

Второй “мишенью” для 1,25-(ОН)₂-витамина D является костная ткань, где этот гормон, влияя на остеобласты, тормозит синтез коллагена, а оказывая действие на остеокласты, стимулирует резорбцию кости.

В конечном итоге действие 1,25-(ОН)₂-витамина D проявляется увеличением концентрации ионов кальция в плазме крови.

Неактивная форма витамина D – 24,25-(ОН)₂-витамин D тормозит секрецию паратирина околощитовидными железами и усиливает инактивацию стероидов в печени, в том числе и витамина D.

24.4. Какие факторы стимулируют и тормозят секрецию паратирина околощитовидными железами?

Секрецию *паратирина* стимулирует уменьшение концентрации ионов кальция в плазме крови, а тормозит – увеличение содержания этих ионов в плазме и 24,25-(ОН)₂-витамин D.

24.5. Назовите основные биологические эффекты паратирина.

1. Действие на костную ткань – активация функции остеокластов.

Под влиянием паратирина происходит выброс остеокластами лизосомальных ферментов, которые расщепляют органическую матрицу костной ткани. Кроме того, остеокласты начинают продуцировать большие количества цитрата, который способствует вымыванию кальция из кристаллов оксипапатита.

Результатом указанных эффектов является увеличение концентрации ионов кальция в крови, с одной стороны, и деминерализация, резорбция костной ткани, с другой.

2. Угнетение реабсорбции фосфата в почках.

3. Активация превращения в почках витамина D в гормонально активную форму — 1,25-(ОН)₂-витамин D.

24.6. Какие факторы стимулируют и тормозят секрецию кальцитонина?

Кальцитонин синтезируется в парафолликулярных (С-клетках) щитовидной железы. Кроме того, обнаружены клетки в вилочковой и околощитовидных железах, способные секретировать этот гормон.

Секрецию кальцитонина стимулирует увеличение концентрации ионов кальция в плазме крови и некоторые гастро-интестинальные гормоны (особенно гастрин). Торможение происходит при уменьшении содержания ионов кальция в крови.

24.7. Назовите основные биологические эффекты кальцитонина.

1. *Кальцитонин* препятствует резорбции костной ткани, угнетая деятельность остеокластов. Это проявляется уменьшением концентрации ионов кальция в плазме крови.

2. Тормозит секрецию гастрина. Физиологическое значение этого эффекта еще не установлено.

24.8. Что может быть причиной развития гипокальциемических состояний?

Причиной уменьшения концентрации ионов кальция в плазме крови — гипокальциемии — могут быть следующие факторы (рис. 85).

1. *Уменьшение поступления кальция из тонкой кишки в кровь:* а) уменьшение содержания кальция в продуктах питания; б) нарушение соотношения кальций/фосфор в пищевых продуктах; в) образование в кишках нерастворимых кальциевых соединений (например, с фитовой, ипозитфосфорной кислотами, содержащимися в продуктах из злаков); г) нарушение всасывания кальция при поражениях тонкой кишки (энтериты); д) гиповитаминоз D.

2. *Потеря ионизированного кальция организмом:* а) с мочой при нарушениях процессов реабсорбции; б) при беременности — потери, связанные с формированием скелета плода.

3. *Нарушение мобилизации кальция из костной ткани:* а) гипопаратиреоз; б) опухоли С-клеток щитовидной железы, продуцирующие кальцитонин.

4. Минерализация мягких тканей: а) гиперфосфатемия; б) алкалоз.

5. Переход кальция плазмы крови из ионизированной формы в неионизированную — в комплексы с белками и органическими кислотами: а) отравление щавелевой кислотой, переливание цитратной крови; б) увеличение концентрации сывороточных белков; в) алкалоз.

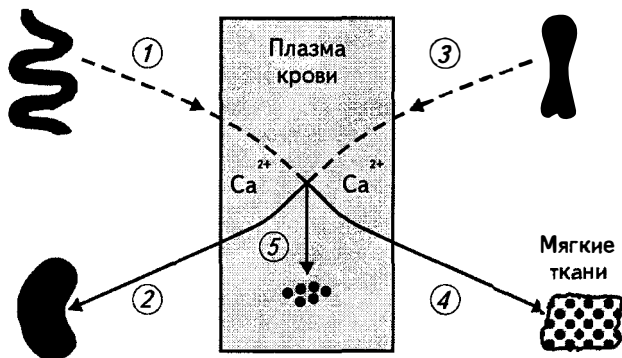


Рис.85. Причины развития гипокальциемических состояний

24.9. Какие защитно-компенсаторные реакции и собственно патологические изменения возникают при гипокальциемии?

Защитно-компенсаторные реакции в этих условиях направлены на увеличение концентрации ионов кальция в плазме крови. К ним относятся: 1) увеличение секреции паратирина; 2) увеличение образования в почках 1,25-(ОН)₂-витамина D; 3) уменьшение секреции кальцитонина. Благодаря этим реакциям увеличивается всасывание кальция и фосфора в кишках, возрастает их переход из костей в кровь.

Собственно патологическими изменениями являются: 1) нарушения костей скелета — развитие *рахита* у детей и *остеомалации* у взрослых; 2) синдром повышенной нервно-мышечной возбудимости — *тетания*.

24.10. Что такое тетания? Когда она возникает?

Тетания — это синдром повышенной нервно-мышечной возбудимости, проявляющийся развитием тонических судорог. Возникает при гипокальциемии.

При уменьшении концентрации ионов кальция в крови критический потенциал деполяризации возбудимых клеток приближается к уровню потенциала покоя, а следовательно, уменьшается порог возбу-

димости. Поэтому те раздражители, которые в норме являются подпороговыми, при гипокальциемии вызывают развитие тонических сокращений скелетных мышц.

Особенно опасно сокращение дыхательных мышц и мышц гортани, поскольку возможна периферическая остановка дыхания.

24.11. Что такое рахит? Какие выделяют патогенетические варианты этого заболевания?

Рахит — это болезнь детского возраста, основное проявление которой — нарушение формирования костного скелета вследствие нарушения образования оксиапатита.

Поскольку основными составными частями оксиапатита являются кальций и фосфат, то нарушение образования этого минерала может быть связано как с первичной недостаточностью кальция, так и с недостаточностью фосфата. Поэтому выделяют два патогенетических варианта рахита: *кальципенический* и *фосфопенический*.

24.12. Какие факторы могут быть причиной развития кальципенического рахита?

Основной причиной возникновения данной разновидности рахита является нарушение регуляции фосфорно-кальциевого обмена витамином D.

К этому может приводить целый ряд факторов (рис. 86).

1. Нарушение образования витамина D в коже: а) недостаточная интенсивность ультрафиолетового излучения (осенне-зимний период, северные широты; загрязнение воздуха в промышленных городах); б) недостаточное пребывание детей на воздухе или пребывание на воздухе в одежде, которая задерживает ультрафиолетовое излучение; в) пигментация кожи.

2. Недостаточное поступление витамина D с пищей.

3. Нарушение превращения витамина D в печени в его транспортную форму: а) приобретенные нарушения деятельности печени; б) наследственно обусловленный дефицит фермента 25-гидроксилазы.

4. Нарушение обратного поступления транспортной формы витамина D из тонкой кишки в кровь.

5. Нарушение образования гормонально активной формы витамина D — 1,25-(ОН)₂-витамина D в почках: а) хроническая почечная недостаточность; б) наследственно обусловленный дефицит фермента 1 α-гидроксилазы.

6. Нечувствительность клеток-мишеней к действию гормонально активной формы витамина D — генетически обусловленный дефицит рецепторов к 1,25-(ОН)₂-витамину D.

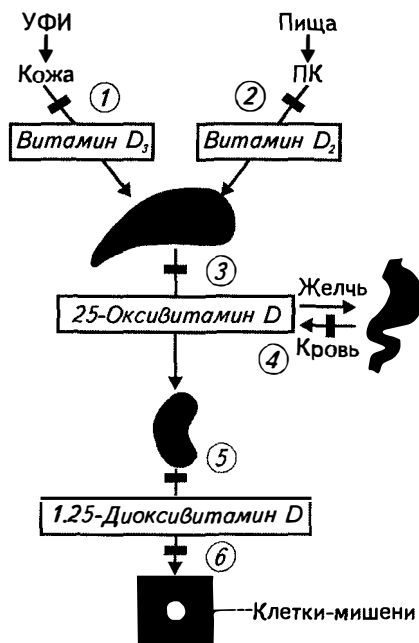


Рис.86. Причины кальципенического рахита
УФИ — ультрафиолетовое излучение; ПК — пи-
щеварительный канал

24.13. Объясните механизмы развития основных проявлений кальципенического рахита.

Нарушение регуляции фосфорно-кальциевого обмена витамином D первично приводит к расстройству всасывания кальция и фосфата в тонкой кишке. В результате развивается гипокальциемия (рис. 87).

Уменьшение концентрации ионов кальция в плазме крови стимулирует секрецию паратиринина. Последний, активируя функцию остеокластов, вызывает переход ионов кальция и фосфата из костной ткани в кровь. Эта реакция, являясь по существу защитно-компенсаторной, восстанавливает содержание кальция в крови, однако организм расплачивается за это деминерализацией костей и нарушением окостенения хрящевой ткани. Кости деформируются, и возникают характерные клинические признаки рахита.

Гипокальциемия, кроме того, является причиной целого ряда нарушений центральной нервной системы: ребенок становится пугливым, капризным; нарушается сон, появляется потливость. Развивается *спазмофилия* — приступы рахитической тетании.

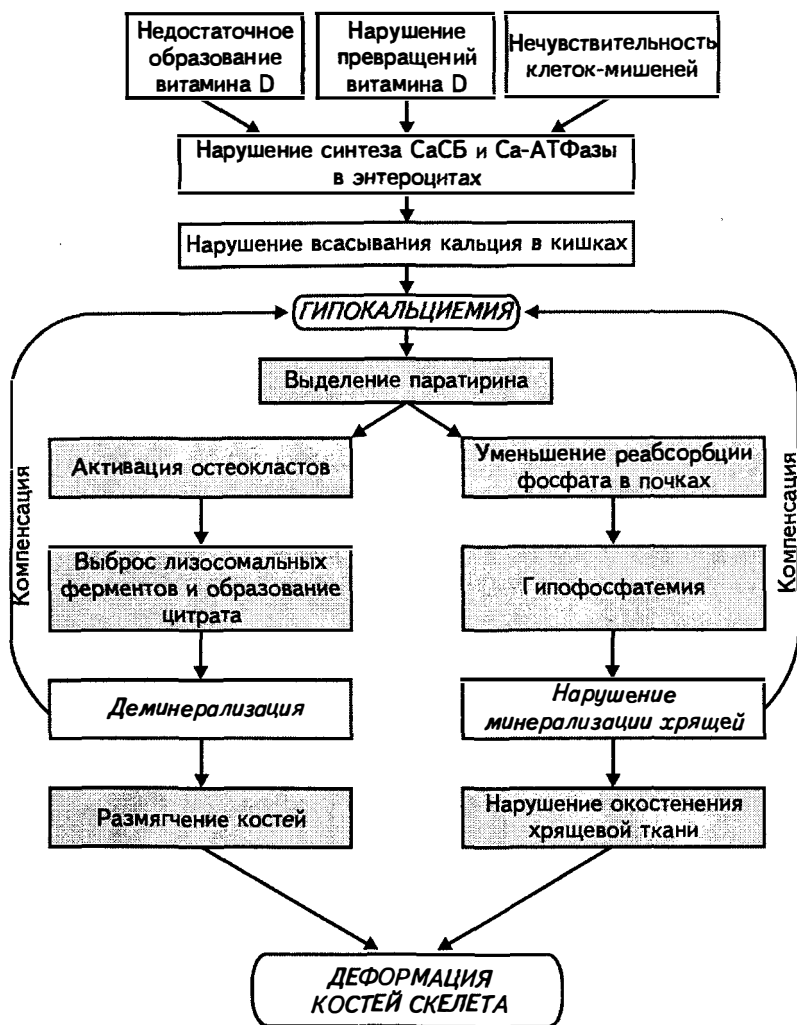


Рис.87. Патогенез кальципенического рахита (СаСБ — кальцийсвязывающий белок)

24.14. Какие факторы могут быть причиной развития фосфопенического рахита?

Основная причина *фосфопенического рахита* — нарушение реабсорбции фосфата в почках. Чаще всего, это наследственно обусловленные заболевания:

1) гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит — фосфат-диабет (болезнь сцеплена с X-хромосомой, однако наследуется доминантно);

2) аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит;

3) синдром Фанкони — сложные нарушения функции проксимальных извитых канальцев почечных нефронов.

Перечисленные наследственные болезни характеризуются нарушением реабсорбции фосфата в канальцах почек.

24.15. Объясните патогенез основных проявлений фосфопенического рахита.

Генетически обусловленный дефект ферментов и транспортных белков приводит к нарушению реабсорбции фосфата в почечных канальцах, вследствие чего развивается гипофосфатемия. Произведение концентрации ионов кальция на концентрацию ионов фосфата в плазме крови уменьшается. Это имеет два следствия: 1) выход кальция и фосфата из костей в кровь — деминерализация и 2) нарушение образования оксипатита в хрящевой ткани — нарушение окостенения хрящей. Все это, в конечном итоге, приводит к деформации костей скелета — развиваются клинические признаки рахита.

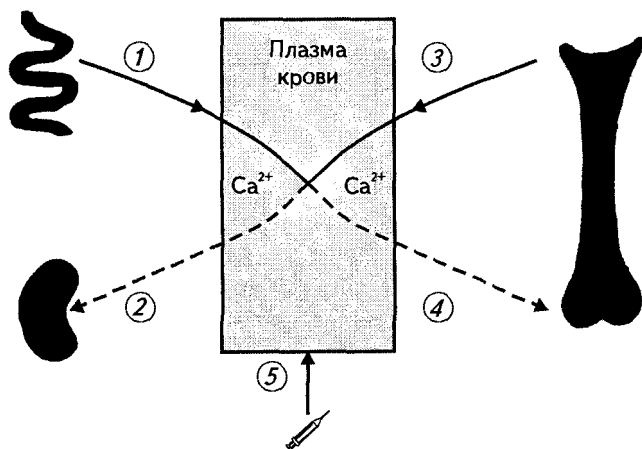


Рис.88. Причины развития гиперкальциемических состояний

24.16. Что может быть причиной развития гиперкальциемических состояний?

Увеличение концентрации ионов кальция в плазме крови — ги-

перкальциемия может быть обусловлено следующими группами факторов (рис. 88).

I. Усиленное поступление кальция из тонкой кишки в кровь: а) избыточное содержание кальция в продуктах питания; б) усиленное всасывание кальция в кишках, что бывает чаще всего при гипервитаминозе D.

II. Уменьшение выведения кальция из организма: а) приобретенные нарушения — хроническая почечная недостаточность; б) наследственные нарушения — семейная гипокальциурическая гиперкальциемия.

III. Усиленное поступление кальция в кровь из костной ткани: а) гиперпаратиреоз; б) злокачественные опухоли с метастазами в костную ткань; в) множественные переломы костей.

IV. Нарушение отложения кальция в костную ткань, что наблюдается при гипофосфатемии.

24.17. Какие защитно-компенсаторные реакции и собственно патологические изменения возникают при гиперкальциемии?

Защитно-компенсаторные реакции в этих условиях направлены на уменьшение содержания ионов кальция в крови. К ним относятся: 1) уменьшение секреции паратирина; 2) уменьшение образования в почках 1,25-(ОН)₂-витамина D и увеличение образования 24,25-(ОН)₂-витамина D; 3) увеличение секреции кальцитонина.

Собственно патологические изменения: 1) кальциевое повреждение клеток (см. разд. 11); 2) кальцификация мягких тканей — обызвествление; 3) уменьшение возбудимости возбудимых тканей; 4) образование кальциевых камней в почках; 5) усиление желудочной секреции с образованием пептических язв в желудке; 6) развитие артериальной гипертензии.

24.18. Как происходит кальцификация мягких тканей?

В этом процессе выделяют две фазы.

Первая фаза — *инициация образования кристаллов оксиапатита*. В ее основе лежат два физико-химических механизма: осаждение и эпитаксия. Осаждение происходит при локальном увеличении концентрации кальция и фосфата выше определенного критического значения. Эпитаксия — это механизм образования оксиапатита на органической матрице, кристаллическая структура которой подобна таковой оксиапатита. Функцию органической матрицы в тканях могут выполнять коллаген и эластин.

Вторая фаза — *рост кристаллов оксиапатита*. Этот процесс подчиняется физико-химическим закономерностям. На его интенсивность оказывает влияние pH среды. В кислой среде рост кристаллов замедляется, — в щелочной ускоряется.

24.19. Какие причины могут вызывать развитие гипо- и гиперфосфатемии? Какие изменения в организме возникают при этом?

Уменьшение концентрации фосфатов в крови — гипофосфатемия — может быть обусловлено двумя группами причин:

а) уменьшением поступления неорганического фосфора в организм (голодание, синдром мальабсорбции, гиповитаминоз D);

б) усиленным выведением фосфатов почками (гиперпаратиреоз, фосфат-диабет, синдром Фанкони).

Уменьшение неорганического фосфора в организме приводит к многочисленным нарушениям, в основе которых — расстройства окислительного фосфорилирования в клетках, уменьшение образования 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, в результате чего происходит сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и развивается гипоксия. При этом возникают нарушения в системе пищеварения (диспептические явления, анорексия), системе крови (гемолитическая анемия, лейко- и тромбоцитопения), нервной системе (парестезии, атаксия, спутанность сознания, в тяжелых случаях — кома), опорно-двигательном аппарате (остеомалация, миопатия, фосфопенический рахит у детей).

Причинами увеличения содержания фосфатов в плазме крови — гиперфосфатемии — могут быть следующие факторы:

а) усиленное поступление фосфатов из клеток и тканей организма в кровь (тяжелая физическая нагрузка, гемолиз эритроцитов, лейкозы, метастазы и первичные злокачественные опухоли костей);

б) нарушение выведения фосфатов почками (гипопаратиреоз, недостаточность почек).

При гиперфосфатемии создаются благоприятные физико-химические условия для образования оксиапатита в мягких тканях — развивается их кальцификация.

25. НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

25.1. Какие буферные системы принимают участие в поддержании кислотно-основного состояния?

1. *Гидрокарбонатная буферная система.* Ее компонентами являются угольная кислота H_2CO_3 и гидрокарбонат натрия NaHCO_3 в соотношении 1:20. Поддерживает постоянство pH в плазме крови и межклеточной жидкости.

2. *Фосфатная буферная система.* Представлена кислой (NaH_2PO_4) и основной (Na_2HPO_4) натриевыми солями фосфорной кислоты в соотношении 1:4. Принимает участие в регуляции кислотно-основного состояния в почках и других тканях.

3. *Гемоглобиновый буфер.* Он представлен восстановленным гемоглобином и калиевой солью окисленного гемоглобина. Действует в эритроцитах, предупреждая изменения pH вследствие постоянного поступления из тканей углекислого газа.

4. *Белковый буфер.* Обеспечивает поддержание постоянства внутриклеточного pH.

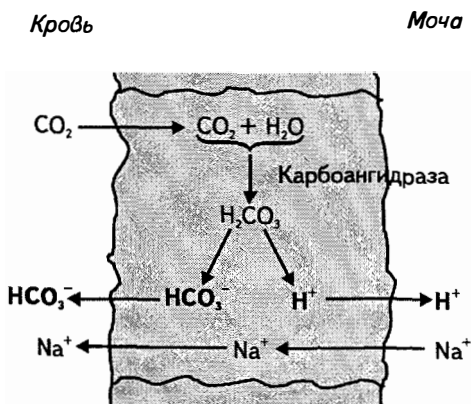


Рис.89. Схема ацидогенеза в почках

25.2. Как участвует система внешнего дыхания в регуляции кислотно-основного состояния?

Система внешнего дыхания обеспечивает постоянство напряжения углекислого газа в артериальной крови.

При увеличении $p\text{CO}_2$ (гиперкапния) стимулируется дыхательный центр, развивается *гипервентиляция* и избыток CO_2 удаляется из организма с выдыхаемым воздухом.

При уменьшении $p\text{CO}_2$ (гипокапния), наоборот, происходит торможение дыхательного центра, развивается *гиповентиляция* и CO_2 задерживается в организме.

25.3. Какие процессы в почках принимают участие в регуляции кислотно-основного состояния?

1. Ацидогенез — образование и секреция в просвет почечных канальцев ионов водорода. Происходит в проксимальных и дистальных извитых канальцах нефронов (рис. 89).

2. Аммонιοгенез — образование и секреция в просвет канальцев аммиака. Этот процесс предупреждает уменьшение pH мочи ниже 4,5 и связанное с этим повреждение клеток канальцевого эпителия (рис. 90).

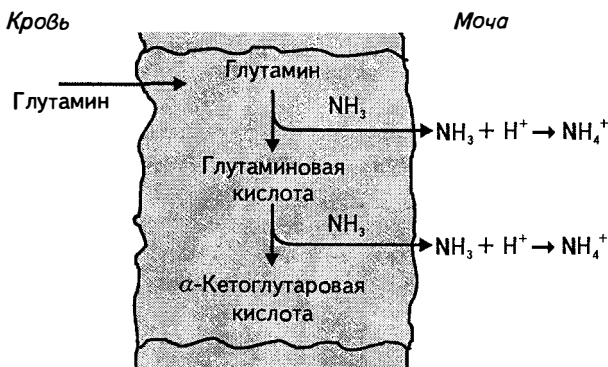


Рис.90. Схема аммонιοгенеза в почках

3. Реабсорбция гидрокарбоната. Осуществляется в проксимальных извитых канальцах нефронов при участии процессов ацидогенеза (рис. 91).

25.4. В чем состоит основное функциональное различие процессов ацидогенеза, происходящих в проксимальных и дистальных извитых канальцах почечных нефронов?

В проксимальных извитых канальцах ацидогенез обеспечивает реабсорбцию гидрокарбоната. Здесь проявляется такая зависимость: чем выше $p\text{CO}_2$ артериальной крови, тем выше интенсивность ацидогенеза,

тем большее количество гидрокарбоната может быть реабсорбировано, и наоборот (рис. 92).

Ацидогенез в дистальных извитых канальцах обеспечивает подкисление мочи, т.е. ее *ацидификацию*. При этом происходит оттитровывание гидрокарбоната плазмы крови, благодаря чему сохраняется ее щелочной резерв.

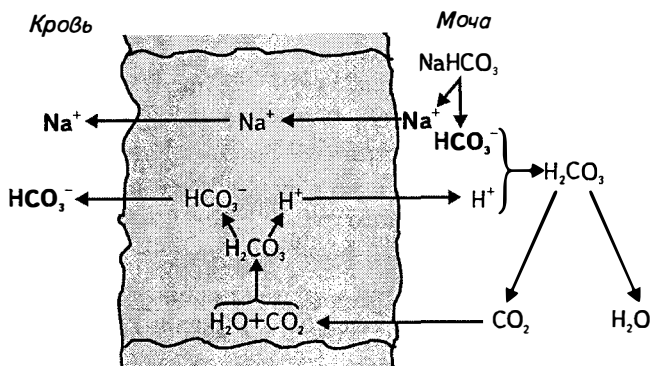


Рис.91. Механизмы реабсорбции гидрокарбоната в почках

Рис.92. Связь между $p\text{CO}_2$, ацидогенезом и реабсорбцией гидрокарбоната в почках

$p\text{CO}_2$	Ацидогенез	Реабсорбция гидрокарбоната
40 мм рт.ст.	=	27 ммоль/л
>40 мм рт.ст.	↑	>27 ммоль/л
<40 мм рт.ст.	↓	<27 ммоль/л

25.5. Назовите основные формы нарушений кислотно-основного состояния.

Существует два типа нарушений: *ацидоз* и *алкалоз*.

Ацидоз — это смещение кислотно-основного состояния в кислую сторону, алкалоз — в щелочную.

Ацидозы и алкалозы могут быть *компенсированными*, когда благодаря буферным системам и физиологическим механизмам компенсации рН крови не выходит за пределы физиологических колебаний, и *декомпенсированными*, когда рН крови выходит за пределы нормы.

В зависимости от механизмов развития ацидозы и алкалозы могут быть *газовыми* и *негазовыми*. Газовыми называют нарушения кислотно-

основного состояния, обусловленные первичным изменением напряжения углекислого газа в артериальной крови. Негазовые нарушения связаны с первичными изменениями концентрации гидрокарбоната в крови.

25.6. Какие показатели используют для характеристики нарушений кислотно-основного состояния?

Основные показатели: 1) pH артериальной крови (в норме 7,37–7,43); 2) $p\text{CO}_2$ артериальной крови (35–45 мм рт.ст.); 3) SB — стандартный гидрокарбонат (22–26 ммоль/л).

Дополнительные показатели: 1) BB — буферные основания (40–48 ммоль/л); 2) BE — сдвиг буферных оснований (-2,5 — +2,5 ммоль/л).

25.7. Что такое газовый ацидоз?

Газовым называют ацидоз, основу которого составляет увеличение напряжения углекислого газа в крови (*гиперкапния*).

25.8. Назовите причины газового ацидоза.

1. Нарушение выделения CO_2 из организма при всех видах гиповентиляции (недостаточность внешнего дыхания) — *эндогенный газовый ацидоз*.

2. Вдыхание воздуха с высоким содержанием CO_2 (длительное пребывание в закрытых помещениях с плохой вентиляцией, шахтах, подводных лодках) — *экзогенный газовый ацидоз*.

25.9. Какие защитно-компенсаторные реакции развиваются при газовом ацидозе?

Защитно-компенсаторные реакции при газовом ацидозе направлены на увеличение концентрации гидрокарбоната в плазме крови и обеспечиваются почками. Здесь усиливается ацидогенез в дистальных извитых канальцах, что приводит к образованию дополнительного количества гидрокарбоната. Усиление ацидогенеза в проксимальных извитых канальцах обеспечивает полную его реабсорбцию.

25.10. Какие изменения показателей кислотно-основного состояния характерны для газового ацидоза?

Газовый ацидоз	pH	$p\text{CO}_2$	SB
Компенсированный	=	↑↑	↑↑
Частично компенсированный	↓	↑↑	↑
Декомпенсированный	↓↓	↑↑	=

25.11. Как осуществляют коррекцию газового ацидоза?

Необходимо обеспечить выведение CO_2 из организма, для чего устраняют причины недостаточности внешнего дыхания.

25.12. Что такое негазовый ацидоз?

Негазовый — это ацидоз, основу которого составляет уменьшение концентрации гидрокарбоната в плазме крови.

25.13. Какие виды негазового ацидоза выделяют с учетом причин его возникновения?

1. Метаболический ацидоз. 2. Экзогенный негазовый ацидоз. 3. Выделительный ацидоз.

25.14. Что такое метаболический негазовый ацидоз?

Метаболический — это ацидоз, основу которого составляет накопление в организме эндогенных кислот-метаболитов. Он развивается при сахарном диабете I типа (накапливаются кетоновые тела и молочная кислота), гипоксии (молочная кислота), голодании (кетоновые тела), почечной недостаточности (фосфаты, сульфаты, мочевая кислота), подагре (мочевая кислота).

25.15. Что такое экзогенный негазовый ацидоз?

Экзогенный — это ацидоз, возникающий вследствие поступления или введения в организм экзогенных нелетучих кислот. Может развиваться при длительном потреблении кислых продуктов, приеме некоторых лекарств, в частности, хлорида аммония; отравлениях.

25.16. Что такое выделительный ацидоз?

Выделительный — это ацидоз, возникающий вследствие потери гидрокарбоната организмом при нарушении функционирования почек и пищеварительной системы.

Его разновидностями являются:

1) *проксимальный почечный канальцевый ацидоз*. Развивается в результате первичных нарушений реабсорбции гидрокарбоната в проксимальных извитых канальцах;

2) *дистальный почечный канальцевый ацидоз*. Развивается вследствие первичных нарушений ацидогенеза в дистальных извитых канальцах;

3) *выделительные ацидозы, связанные с нарушениями деятельности пищеварительной системы*: а) потеря гидрокарбоната с поджелудочным соком при диарее; б) гиперсаливация.

25.17. Какие защитно-компенсаторные реакции развиваются при негазовом ацидозе?

I. Дыхательные механизмы компенсации направлены на уменьше-

ние $p\text{CO}_2$. При увеличении концентрации ионов водорода возбуждается дыхательный центр, развивается гипервентиляция и увеличивается выведение CO_2 из организма.

II. Почечные механизмы компенсации направлены на сохранение гидрокарбоната в организме. Уменьшение pH крови вызывает активацию ацидогенеза в дистальных извитых канальцах. Благодаря этому гидрокарбонат мочи оттитровывается и сохраняется в организме, а pH мочи уменьшается, т.е. происходит ее ацидификация.

25.18. Какие изменения показателей кислотно-основного состояния характерны для негазового ацидоза?

Негазовый ацидоз	pH	$p\text{CO}_2$	SB
Компенсированный	=	↓↓	↓↓
Частично компенсированный	↓	↓	↓↓
Декомпенсированный	↓↓	=	↓↓

25.19. Что такое негазовые ацидозы с увеличенной и нормальной анионной разностью?

КАТИОНЫ = АНИОНЫ

155 мэкв/л	155 мэкв/л
Na ⁺	HCO ₃ ⁻ 27
142	Cl ⁻ 103
K ⁺	Прочие
Прочие	

Рис.93. Содержание катионов и анионов в плазме крови

Анионной разностью называется разность концентрации ионов натрия и суммы концентраций анионов гидрокарбоната и хлора в плазме крови. В норме она составляет 8–16 мэкв/л (рис. 93).

Если уменьшение концентрации гидрокарбоната при ацидозе покрывается увеличением концентрации других анионов, кроме хлора, то анионная разность возрастает. К таким ацидозам относятся все метаболические и экзогенные ацидозы, кроме тех, которые обусловлены введением хлоридов или предшественников HCl.

При негазовых ацидозах с нормальной анионной разностью уменьшение концентрации гидрокарбоната в плазме крови покрывается увеличением концентрации анионов хлора, т.е. развивается гиперхлоремия. К таким ацидозам относятся все выделительные ацидо-

зы и ацидозы, возникающие при введении хлоридов или предшественников HCl.

25.20. Как осуществляют коррекцию негазового ацидоза?

Коррекция этого нарушения должна быть направлена на нормализацию концентрации гидрокарбоната в плазме крови. Для этого внутривенно вводят растворы гидрокарбоната натрия NaHCO_3 .

25.21. Какие собственно патологические изменения возникают в организме при декомпенсированных ацидозах?

1. Ацидотическое повреждение клеток (см. разд. 11).
2. Ацидотическая кома (см. разд. 12).
3. Угнетение сократительной функции сердца. Развивается вследствие блокады ионами водорода кальциевых каналов плазматической мембраны и тропониновых центров связывания кальция в кардиомиоцитах.

25.22. Что такое газовый алкалоз?

Газовым называют алкалоз, основу которого составляет уменьшение напряжения углекислого газа в крови (*гипокапния*).

25.23. Назовите причины газового алкалоза.

Причиной газового алкалоза является *гипервентиляция легких*. Она бывает при: а) непосредственном возбуждении дыхательного центра (опухоли головного мозга, энцефалиты); б) рефлексорном его возбуждении при раздражении периферических хеморецепторов (горная болезнь, лихорадка); в) неправильно осуществляемом управляемом искусственном дыхании.

25.24. Какие защитно-компенсаторные реакции возникают при газовом алкалозе?

Компенсаторные реакции при *газовом алкалозе* направлены на уменьшение концентрации гидрокарбоната в плазме крови и обеспечиваются почками.

При уменьшении $p\text{CO}_2$ крови уменьшается интенсивность ацидогенеза в проксимальных извитых канальцах нефронов, что ведет к уменьшению реабсорбции гидрокарбоната. Следствием этого является увеличение pH мочи, с одной стороны, и уменьшение концентрации гидрокарбоната в плазме крови, с другой.

25.25. Как осуществляют коррекцию газового алкалоза?

Коррекция этого нарушения направлена на увеличение напряжения углекислого газа в крови, т.е. на борьбу с гипокапнией. С этой целью для дыхания используют газовые смеси, богатые CO_2 , например карбоген, состоящий из O_2 (95%) и CO_2 (5%).

25.26. Какие изменения показателей кислотно-основного состояния характерны для газового алкалоза?

Газовый алкалоз	pH	pCO ₂	SB
Компенсированный	=	↓↓	↓↓
Частично компенсированный	↑	↓↓	↓
Декомпенсированный	↑↑	↓↓	=

25.27. Что такое негазовый алкалоз?

Негазовым называют алкалоз, основу которого составляет увеличение концентрации гидрокарбоната в плазме крови.

25.28. Какие виды негазового алкалоза выделяют с учетом причин его возникновения?

I. *Выделительный* негазовый алкалоз: а) гипохлоремический; б) гипокалиемический.

II. *Экзогенный* негазовый алкалоз (гипернатриемический).

25.29. Что такое гипохлоремический алкалоз?

Гипохлоремический — это алкалоз, связанный с потерей анионов хлора, в результате чего развивается *гипохлоремия*. При этом потеря анионов хлора восполняется увеличением концентрации анионов гидрокарбоната.

Наиболее частой причиной развития такого алкалоза является неконтролируемая рвота.

25.30. Что такое гипокалиемический алкалоз?

Гипокалиемический — это алкалоз, который развивается вследствие потери организмом ионов калия.

Наиболее частой причиной его возникновения является *гиперальдостеронизм*, при котором увеличивается секреция ионов калия в мочу и развивается гипокалиемия.

25.31. Что такое экзогенный (гипернатриемический) алкалоз?

Экзогенный — это алкалоз, связанный с поступлением в организм экзогенных оснований. Чаще всего бывает при введении большого количества гидрокарбоната натрия NaHCO₃, например, при неправильной коррекции негазового ацидоза.

25.32. Какие изменения показателей кислотно-основного состояния характерны для негазового алкалоза?

Негазовый алкалоз	pH	pCO ₂	SB
Компенсированный	=	↑↑	↑↑
Частично компенсированный	↑	↑	↑↑
Декомпенсированный	↑↑	=	↑↑

25.33. Какие защитно-компенсаторные реакции развиваются при негазовом алкалозе?

Компенсаторные реакции в этих условиях направлены на увеличение напряжения углекислого газа в крови и обеспечиваются системой внешнего дыхания. При увеличении pH уменьшается возбудимость и угнетается дыхательный центр, что приводит к гиповентиляции легких. Как следствие, уменьшается выделение CO₂, и pCO₂ крови возрастает.

25.34. Как осуществляют коррекцию негазового алкалоза?

При *гипохлоремическом алкалозе* для восстановления концентрации анионов хлора в плазме крови вводят растворы хлорида аммония NH₄Cl.

При *гипокалиемическом алкалозе* введением в организм хлорида калия KCl восстанавливают концентрацию ионов калия.

В условиях *экзогенного (гипернатриемического) алкалоза* вводят диуретики — ингибиторы карбоангидразы с целью угнетения ацидогенеза в проксимальных извитых канальцах нефронов и уменьшения реабсорбции гидрокарбоната.

25.35. Какие собственно патологические изменения возникают в организме при декомпенсированных алкалозах?

1. *Клеточный алкалоз*. Приводит к: а) нарушениям конформации и свойств структурных, функциональных белков и белков-ферментов; б) увеличению гидрофильности клеточных коллоидов, вследствие чего развивается отек клетки; в) нарушению окислительного фосфорилирования в митохондриях.

2. *Гипокальциемия* (см. разд. 24).

25.36. Какая связь существует между нарушениями кислотно-основного состояния и нарушениями электролитного обмена?

Первичные нарушения кислотно-основного состояния закономерно приводят к вторичным нарушениям обмена электролитов, и наоборот.

рот, первичные нарушения обмена электролитов вызывают развитие вторичных нарушений кислотно-основного состояния.

Наиболее тесная связь существует между нарушениями кислотно-основного состояния и обменом ионов калия.

При декомпенсированных ацидозах развивается гиперкалиемия, а при гиперкалиемии — ацидоз. Это во многом объясняется изменением процессов секреции ионов калия и водорода в дистальных извитых канальцах почечных нефронов.

При *ацидозе* усиление ацидогенеза в почках сопровождается уменьшением секреции калия, в результате чего его концентрация в плазме крови возрастает. Если же первично развивается гиперкалиемия, то она вызывает усиление процессов секреции ионов калия в почечные канальцы и угнетение ацидогенеза. Следствием этого является увеличение концентрации ионов водорода в плазме крови, т.е. развивается ацидоз.

В условиях декомпенсированного алкалоза закономерно возникает гипокалиемия, а в результате первичной гипокалиемии — вторично алкалоз. При алкалозе в результате угнетения процессов ацидогенеза в почках усиливается секреция ионов калия — развивается гипокалиемия. При первичной гипокалиемии вследствие уменьшения секреции калия в почечные канальцы значительно возрастает интенсивность ацидогенеза. В результате увеличения секреции ионов водорода в мочу их концентрация в плазме крови уменьшается, т.е. развивается *алкалоз*.

Изменения содержания ионов натрия в плазме крови также могут сопровождаться нарушениями кислотно-основного состояния, если при этом изменяется концентрация ионов гидрокарбоната (а не хлора). Так, при гипернатриемии с увеличением концентрации гидрокарбоната развивается алкалоз, и наоборот, гипонатриемия, связанная с уменьшением содержания гидрокарбонатных анионов в плазме крови, является причиной ацидоза.

Увеличение концентрации ионов хлора в плазме крови (гиперхлоремия) при нормальном уровне ионов натрия сопровождается развитием ацидоза и, соответственно, уменьшение содержания ионов хлора (гипохлоремия), если оно не связано с гипонатриемией, является причиной алкалоза.

ЧАСТЬ II. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ **ОРГАНОВ И СИСТЕМ**

26. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

26.1. Какие функциональные, морфологические и регуляторные особенности системы крови влияют на характер, этиологию и патогенез патологических процессов в этой системе?

1. Генетическая детерминированность размножения, дифференцировки, обмена веществ и структуры клеток всех кровяных ростков, ведущая к *геномным нарушениям* или изменениям *генетической регуляции*, которые являются причиной заболеваний в системе крови (лейкоз, наследственная нейтропения, гемолитическая анемия и др.).

2. Высокая митотическая активность гемопоэтической ткани, обуславливающая ее повышенную поражаемость при действии *мутагенных факторов* (ионизирующая радиация, вирусы, химические мутагены), цитостатиков, при дефиците пластических материалов (железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты, белков). Это приводит к развитию лейкоза, дефицитной анемии, лейко- и тромбоцитопении, возникновению мутантных клонов лимфоцитов, продуцирующих антитела против собственных клеток крови (аутоиммунные анемии, лейко- и тромбоцитопения).

3. Регуляция образования клеток крови с помощью *эритро-, лейко- и тромбоцитопозитинов*, при дефиците которых возникают патологические изменения крови.

4. Патогенные агенты (бактерии, вирусы, эндо- и экзогенные химические вещества), поступающие в кровь, могут вызывать *лизис кровяных клеток* (например, эритроцитов при гемолитической анемии) и нарушения их *антигенной структуры*, обуславливающие вторичный цитолиз вследствие аутоиммунных реакций.

5. *Повреждение сосудов*, вызывающее кровопотерю, при которой уменьшается общий объем крови и нарушаются ее функции.

26.2. Какие признаки свидетельствуют о нарушениях в системе крови?

Таковыми признаками являются изменения:

- 1) общего объема крови;
- 2) количества, структуры и функции клеток крови — эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов — вследствие патологии кроветворения или кроверазрушения;

3) гемостаза;

4) биохимических и физико-химических свойств крови.

Эти изменения возникают:

а) при действии патогенных факторов непосредственно на систему крови;

б) в результате нарушений ее нейрогуморальной регуляции;

в) при поражении других органов и систем. В этом случае кровь реагирует вторично.

Высокая частота *вторичных изменений* в системе крови обусловлена ее функциональными особенностями. Так, увеличение образования эритроцитов, обеспечивающих дыхательную функцию крови (транспорт O_2 и CO_2), является компенсаторной реакцией системы крови на гипоксию. При инфекционных болезнях часто усиливается лейкопоэз, в крови увеличивается количество лейкоцитов, принимающих участие в защитных, в том числе иммунных, реакциях организма. В случае повреждения сосудов прежде всего активируется свертывающая система и система фибринолиза, что обеспечивает остановку кровотечения (гемостаз).

Патология системы крови может проявляться как в виде *самостоятельных заболеваний* (например, гемофилия, анемия Аддисона-Бирмера, острый миелобластный лейкоз), так и *гематологических синдромов*, сопровождающих болезни других органов и систем (например, эритроцитоз при некоторых врожденных пороках сердца, нейтрофильный лейкоцитоз при заболеваниях, вызванных гнойной инфекцией).

26.3. Назовите виды нарушений общего объема крови. Приведите примеры.

Нарушения объема крови проявляются в виде гиповолемии или гипervолемии — уменьшения или увеличения объема крови по сравнению с нормой (нормоволемией).

Гипо- и гипervолемию подразделяют на *простую* (сохраняется нормальное соотношение плазмы и клеток крови), *полицитемическую* (преобладают клетки крови) и *олигocитемическую* (преобладает плазма).

Кроме того, к нарушениям объема крови относят изменения объемного соотношения между клеточными элементами и плазмой при нормальном общем объеме крови — олиго- и полицитемическую нормоволемию (гемодилюция и гемоконцентрация). Показателем объемного соотношения является гематокрит, который определяет содержание клеточных элементов (преимущественно эритроцитов) в общем объеме крови (в норме 0,36–0,48, или 36–48%).

Гиповолемия простая — уменьшение объема крови без измене-

ния гематокрита. Возникает сразу после острой кровопотери и сохраняется до тех пор, пока жидкость не перейдет из ткани в кровь.

Гиповолемия олигоцитемическая — уменьшение объема крови с преимущественным уменьшением в ней клеток — эритроцитов. Наблюдается при острой кровопотере в тех случаях, когда поступление крови и тканевой жидкости в кровеносное русло не компенсирует объем и особенно состав крови.

Гиповолемия полицитемическая — уменьшение объема крови вследствие уменьшения объема плазмы при относительном увеличении содержания эритроцитов. Развивается при обезвоживании организма (понос, рвота, усиленное потоотделение, гипервентиляция), шоке (выход жидкости в ткани в результате повышения проницаемости стенки сосудов).

Гиперволемия простая — увеличение объема крови при сохранении нормального соотношения между эритроцитами и плазмой. Возникает сразу же после переливания большого количества крови. Однако вскоре жидкость покидает кровеносное русло, а эритроциты остаются, что ведет к сгущению крови. Простая гиперволемия при усиленной физической работе обусловлена поступлением в общий кровоток крови из депо.

Гиперволемия олигоцитемическая — увеличение объема крови за счет плазмы. Развивается при задержке воды в организме в связи с заболеванием почек, при введении кровезаменителей. Ее можно моделировать в эксперименте путем внутривенного введения животным изотонического раствора натрия хлорида.

Гиперволемия полицитемическая — увеличение объема крови за счет нарастания количества эритроцитов. Наблюдается при понижении атмосферного давления, а также при различных заболеваниях, связанных с кислородным голоданием (порок сердца, эмфизема), и рассматривается как компенсаторное явление.

Однако при *эритремии* полицитемическая гиперволемия является следствием опухолевого разрастания клеток эритроцитарного ряда костного мозга.

Олигоцитемическая нормоволемия возникает при анемии вследствие кровопотери (объем крови нормализовался за счет тканевой жидкости, а количество эритроцитов еще не восстановилось), гемолиза эритроцитов, нарушения гемопоэза.

Полицитемическая нормоволемия наблюдается при переливании небольших количеств эритроцитарной массы.

26.4. Чем обусловлено патогенетическое значение гипо- и гиперволемии?

Гиповолемия сопровождается нарушением дыхательной и транс-

портной функций эритроцитов; трофической, экскреторной, защитной, регуляторной функций крови. Это в той или иной степени отражается на постоянстве внутренней среды организма (гомеостазе).

Гиперволемиа обуславливает увеличение нагрузки на сердце. В случае одновременного увеличения гематокрита (полицитемическая гиперволемиа) увеличивается вязкость крови, что может быть причиной нарушений микроциркуляции и способствовать образованию тромбов.

26.5. Что такое кровопотеря? Какие причины вызывают кровопотерю? От чего зависят ее течение и исход?

Кровопотеря — это патологический процесс, возникающий вследствие кровотечения и характеризующийся сложным комплексом патологических нарушений и компенсаторных реакций, направленных против уменьшения объема циркулирующей крови и гипоксии, обусловленной снижением дыхательной функции крови.

К *этиологическим факторам*, вызывающим кровотечение, относятся:

- 1) нарушение целостности сосудов при ранении или поражении патологическим процессом (атеросклероз, опухоль, туберкулез);
- 2) повышение проницаемости сосудистой стенки (острая лучевая болезнь);
- 3) понижение свертываемости крови (геморрагический диатез).

Течение и исход кровопотери зависят от особенностей самого кровотечения (скорости, величины, вида поврежденного сосуда, механизма повреждения); скорости включения и выраженности компенсаторных реакций организма; пола, возраста, предшествующих и сопутствующих кровопотере состояний (охлаждение, травма, заболевания сердца, глубокий наркоз). Серьезную опасность для жизни человека представляет потеря 50% объема циркулирующей крови, смертельной является потеря крови свыше 60%.

26.6. Какие стадии условно выделяют в патогенезе острой кровопотери?

I. Начальная стадия. Характеризуется уменьшением объема циркулирующей крови — простой гиповолемией, понижением артериального давления, гипоксией преимущественно циркуляторного типа.

II. Компенсаторная стадия. Обусловлена включением комплекса защитно-компенсаторных реакций, направленных на ликвидацию последствий потери крови.

III. Терминальная стадия. Характеризуется нарастанием патологических изменений в организме вплоть до смертельного исхода. Раз-

вивается при недостаточности компенсаторных реакций, а также при обильной и быстрой кровопотере, на фоне действия неблагоприятных факторов (охлаждение, большая травма, сердечно-сосудистые заболевания) и при отсутствии лечебных мероприятий.

26.7. Что является главным звеном патогенеза острой кровопотери?

В патогенезе острой кровопотери центральное место занимают нарушения общей гемодинамики — *уменьшение объема циркулирующей крови (гиповолемия)* и обусловленное этим *падение артериального давления (гипотензия)* (рис. 94).

Указанные нарушения, с одной стороны, являются причиной развития собственно патологических изменений в организме (анемии, гипоксии, ацидоза, интоксинации), с другой, — включают сложный комплекс рефлекторных и гуморальных защитно-компенсаторных реакций, направленных на восстановление и сохранение гомеостаза.

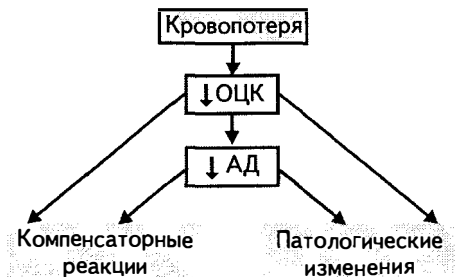


Рис.94. Главное звено патогенеза острой кровопотери

26.8. Какие защитно-компенсаторные реакции закономерно развиваются при кровопотере?

В зависимости от сроков возникновения защитные реакции организма подразделяют на *срочные* и *несрочные*.

В зависимости от направленности выделяют следующие группы механизмов компенсации:

- 1) направленные на уменьшение объема сосудистого русла;
- 2) направленные на увеличение объема циркулирующей крови;
- 3) направленные на восстановление состава крови;
- 4) направленные на защиту от гипоксии (см. разд.19).

26.9. Какие компенсаторные реакции организма направлены на уменьшение объема сосудистого русла в начальной стадии кровопотери?

Цель рассматриваемой группы реакций — привести в соответствие объем сосудистого русла с уменьшенным объемом циркулирующей крови (централизация кровообращения). Это позволяет на какое-то время поддержать необходимое давление крови и обеспечить кровоснабжение жизненно важных органов.

Указанные реакции являются *срочными*, в их развитии ведущее значение имеют рефлексy.

Уменьшение объема сосудистого русла при кровопотере обусловлено следующими изменениями (рис. 95):

1) спазм артериол кожи, мышц, органов пищеварительной системы;

2) открытие артериовенозных анастомозов указанных органов и тканей в результате спазма прекапиллярных сфинктеров;

3) веноконстрикция (сокращение гладких мышц вен), увеличивающая поступление крови к сердцу и уменьшающая емкость венозного отдела кровообращения.

В основе этих изменений лежат следующие механизмы:

а) снижение артериального давления → возбуждение барорецепторов → активация симпатoadренальной системы → действие катехоламинов на α -адренорецепторы гладких мышц артерий, артериол, прекапиллярных сфинктеров и вен;

б) уменьшение объема циркулирующей крови и артериального давления → возбуждение волюмо- и барорецепторов → активация нейросекреторных клеток гипоталамуса, продуцирующих вазопрессин → действие этого гормона на V_1 -рецепторы гладких мышц сосудов с последующей вазоконстрикцией;

в) уменьшение объема циркулирующей крови и активация симпатoadренальной системы → выделение клетками юктагломерулярного аппарата почек ренина → активация ренин-ангиотензинной системы с образованием ангиотензина II → спазм гладких мышц кровеносных сосудов.

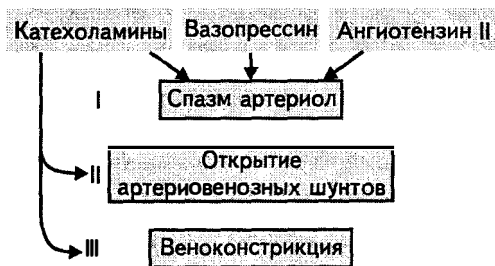


Рис.95. Механизмы централизации кровообращения при острой кровопотере

26.10. В чем сущность компенсаторных реакций организма, направленных на увеличение объема циркулирующей крови при кровопотере?

Реакции этой группы реализуются в период времени от нескольких часов до нескольких суток после кровотечения.

Увеличение объема циркулирующей крови в указанный промежуток времени достигается с помощью следующих механизмов.

1. Переход тканевой жидкости в кровеносные сосуды. Основу этого процесса составляет механизм, описанный Старлингом. В результате уменьшения объема циркулирующей крови уменьшается гидростатическое давление в капиллярах, что приводит к уменьшению фильтрации воды в артериальной части капилляров и увеличению реабсорбции жидкости в венозной. Уменьшению гидростатического давления в капиллярах способствует также развивающийся спазм артериол.

2. Усиление реабсорбции воды и ионов натрия в почках. Эта реакция, предотвращающая потерю жидкости с мочой, обусловлена следующими механизмами:

а) *действие вазопрессина* (антидиуретического гормона) на V_2 -рецепторы эпителия дистальных извитых канальцев и собирательных трубок почек, в результате чего увеличивается факультативная реабсорбция воды;

б) *активация ренин-ангиотензинной системы* с последующим выделением альдостерона, который повышает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах нефронов;

в) *активация симпатoadреналовой системы*, приводящая к перераспределению кровотока между сосудами кортикальных и юкстамедулярных нефронов, в результате чего возрастает площадь и интенсивность канальцевой реабсорбции воды и натрия.

3. Выход крови из депо в кровеносное русло. Основу этой реакции составляет активация симпатoadреналовой системы и действие катехоламинов на сосуды печени, селезенки, подкожной жировой клетчатки.

26.11. Какие компенсаторные реакции обеспечивают восстановление состава периферической крови при кровопотере?

Восстановление состава периферической крови обеспечивается долговременными реакциями, которые реализуются в период времени от нескольких суток до 1–2 недель после кровотечения. В их основе лежит циркуляторная (уменьшение объема циркулирующей крови) и гемическая (анемическая) гипоксия. Основное значение придают кислородному голоданию почек, следствием которого является образова-

ние и поступление в кровь большого количества почечных *эритропоэтинов*. Последние действуют на кроветворные клетки красного костного мозга (эритропоэтинчувствительные клетки III класса) и стимулируют эритропоэз — увеличивается поступление молодых регенераторных форм эритроцитов в периферическую кровь.

26.12. Какие собственно патологические изменения могут развиваться при кровопотере?

1. *Нарушения системной гемодинамики* (уменьшение объема циркулирующей крови, падение артериального давления) и местного кровообращения (микроциркуляции) вплоть до развития шока.

2. *Острая постгеморрагическая анемия* (см. вопр. 26.1.11).

3. *Гипоксия*. Вначале является циркуляторной, а затем гемической (анемической).

4. *Негазовый ацидоз*. Обусловлен гипоксией и поступлением в кровь молочной кислоты.

5. *Нарушение экскреторной функции почек*. При падении артериального давления уменьшается интенсивность клубочковой фильтрации и развиваются явления *острой почечной недостаточности*: олиго- и анурия, интоксикация (азотемия).

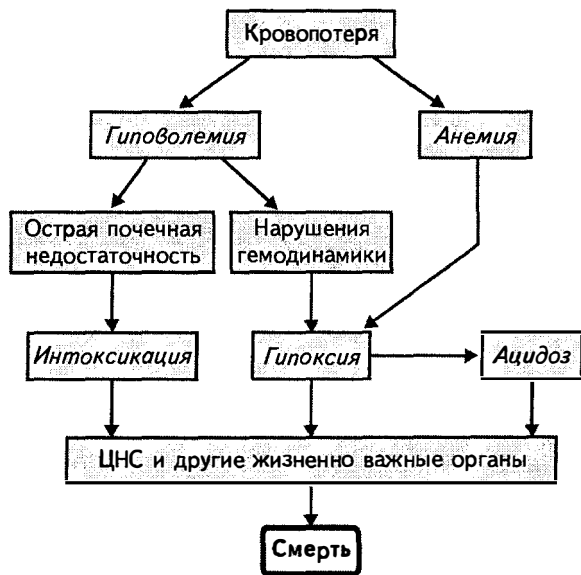


Рис.96. Схема патогенеза геморрагического шока

26.13. Что такое геморрагический шок? Назовите главные патогенетические звенья его развития.

Геморрагический шок — это шок, возникающий в результате обильной острой кровопотери (рис. 96).

Ведущим механизмом его развития является уменьшение объема циркулирующей крови, что вызывает падение артериального давления, нарушения микроциркуляции, расстройства кровоснабжения жизненно важных органов (головного мозга, сердца, почек). Следствием этого является развитие гипоксии, ацидоза и интоксикации, что усугубляет течение шока, создает “порочные круги” в его патогенезе и в конечном итоге ведет к смерти.

26.1. НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ

26.1.1. Какими количественными изменениями могут проявляться патологические процессы, затрагивающие красный росток крови? Чем они могут быть обусловлены?

В норме количество эритроцитов у мужчин равно $4 \cdot 10^{12}$ – $5 \cdot 10^{12}$, у женщин — $3,5 \cdot 10^{12}$ – $4,5 \cdot 10^{12}$ в 1 л крови. Концентрация гемоглобина у мужчин составляет 130–160, у женщин — 120–140 г/л.

В условиях патологии возможны два вида изменений количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови:

1) *эритроцитоз* — увеличение содержания эритроцитов и гемоглобина;

2) *анемия* — уменьшение их количества.

Количественные изменения эритроцитов могут быть обусловлены:

а) нарушением соотношения между их образованием (эритропоэзом) и разрушением (эритродиерезом);

б) потерей эритроцитов при нарушении целостности сосудов (кровопотеря);

в) перераспределением эритроцитов.

26.1.2. Какие качественные изменения эритроцитов характерны для нарушений красного ростка крови? Чем они могут быть обусловлены?

К качественным изменениям эритроцитов относят: 1) их *регенераторные формы*; 2) *дегенеративные изменения* эритроцитов; 3) клетки *патологической регенерации*.

Причинами качественных изменений эритроцитов могут быть:

а) нарушения созревания эритроцитов в красном костном мозге или увеличение проницаемости костно-мозгового барьера, в результате чего увеличивается поступление в кровь незрелых клеток с

низким содержанием гемоглобина (регенераторные формы эритроцитов);

б) изменение типа кроветворения с эритробластического на мегалобластический, когда в костном мозге и крови появляются мегалобласты и мегалоциты (клетки патологической регенерации);

в) приобретенные и наследственные нарушения обмена веществ, состава и структуры эритроцитов, в том числе синтеза гемоглобина (уменьшение образования или синтез аномальных гемоглобинов), что ведет к появлению в крови дегенеративных форм эритроцитов.

26.1.3. Какие клетки относятся к регенераторным формам эритроцитов? Дайте их краткую характеристику.

Регенераторные формы эритроцитов (клетки физиологической регенерации) — это молодые незрелые клетки красного ростка крови, поступление которых в периферическую кровь свидетельствует об усилении регенерации клеток эритроидного ряда в красном костном мозге или увеличении проницаемости костно-мозгового барьера.

К регенераторным формам относятся:

а) *ретикулоциты* (рис. 97; см. форзац). Обнаруживаются в мазке крови при суправитальном окрашивании (краситель — бриллианткрезилблау). Представляют собой безъядерные клетки грязно-зеленой окраски (цвет “болотной зелени”) с черными включениями в виде гранул (*substantia granulofilamentosa*). В норме их содержание в крови составляет 0,2–2%. При усиленной регенерации клеток красного ростка крови их количество может возрасть до 50%;

б) *полихроматофилы* (рис. 98; см. форзац). Обнаруживаются в мазке крови при окрашивании по Романовскому–Гимза. Являются безъядерными клетками, цитоплазма которых проявляет свойство полихроматофилии, т.е. воспринимает как кислотные, так и основные красители. Поэтому полихроматофилы отличаются от зрелых эритроцитов синюшным оттенком своей окраски. По существу ретикулоциты и полихроматофилы являются клетками одинаковой степени зрелости — непосредственными предшественниками эритроцитов. Разные названия связаны с разными их свойствами, которые выявляются при разных способах окрашивания;

в) *нормобласты* (ацидофильные, полихроматофильные, базофильные). Это ядерные предшественники эритроцитов. В норме в периферической крови отсутствуют, содержатся только в красном костном мозге. При усиленной регенерации клеток эритроидного ряда могут появляться в крови ацидофильные и полихроматофильные, реже базофильные нормобласты. Иногда, при гиперрегенеративных анемиях, в

крови можно обнаружить эритробласты (предшественники нормобластов).

26.1.4. Какие дегенеративные изменения могут быть характерны для эритроцитов в условиях патологических процессов, затрагивающих красный росток крови?

Дегенеративными называют качественные изменения эритроцитов, свидетельствующие о неполноценности этих клеток.

Такие изменения характеризуются следующими явлениями (рис. 99, 100; см. форзац):

а) *анизоцитоз* — изменение величины эритроцитов. Возможно появление макроцитов — эритроцитов с диаметром свыше 8 мкм и микроцитов — клеток, диаметр которых менее 6,5 мкм (средний диаметр нормального эритроцита около 7,2 мкм);

б) *пойкилоцитоз* — изменение формы эритроцитов. В норме эритроциты имеют форму двояковогнутых дисков. В условиях патологии могут появляться грушевидные, вытянутые, серповидные, овальные эритроциты, а также эритроциты сферической формы (сфероциты);

в) *изменение окраски эритроцитов*, что зависит от содержания в них гемоглобина. Эритроциты, интенсивно окрашенные, называют *гиперхромными*, с бледной окраской — *гипохромными*. Эритроциты, у которых окрашена в виде кольца только периферическая часть, где находится гемоглобин, а в центре имеется неокрашенное просветление, называют *анулоцитами*. В случае выраженных различий в окраске эритроцитов говорят об *анизохромии*;

г) *наличие патологических включений*. К ним, в частности, относятся *тельца Жолли* — образования размером 1–2 мкм, которые являются остатками ядерной субстанции; *кольца Кебота* — остатки ядерной оболочки, имеющие форму кольца или восьмерки; *базофильная зернистость* — остатки базофильного вещества цитоплазмы, свидетельствующие о токсическом поражении красного костного мозга.

26.1.5. Какие клетки эритроцитарного ряда относят к клеткам патологической регенерации?

При изменении типа кроветворения с эритробластического на мегалобластический в крови появляются так называемые клетки патологической регенерации (рис. 101; см. форзац):

а) *мегалобласты* — очень большие клетки (диаметр 12–15 мкм) с базофильной, полихроматофильной или ацидофильной цитоплазмой, содержащие крупное, обычно эксцентрично расположенное ядро с нежной хроматиновой сеткой;

б) *мегалоциты* — безъядерные клетки, которые образуются при созревании мегалобластов. Имеют диаметр 10–12 мкм и больше, обычно интенсивно окрашенные, несколько овальной формы, без присущего эритроцитам просветления в центральной части.

Появление указанных клеток в красном костном мозге и крови характерно для так называемых мегалобластических анемий, в частности, B_{12} -фолиеводефицитной анемии.

26.1.6. Что такое эритроцитоз? Каковы причины и механизмы его развития?

Эритроцитоз — это увеличение в крови количества эритроцитов свыше $6 \cdot 10^{12}$ в 1 л и концентрации гемоглобина свыше 170 г/л.

Эритроцитоз подразделяют на абсолютный и относительный.

Абсолютный эритроцитоз — это повышение содержания эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови вследствие усиления эритропоэза. По этиологии выделяют приобретенный и наследственный абсолютный эритроцитоз.

Приобретенный абсолютный эритроцитоз возникает в результате увеличения продукции эритропоэтина преимущественно в почках. Это может быть вызвано следующими причинами:

1) нарушениями нейрогуморальной регуляции — возбуждением симпатической части нервной системы, гиперфункцией ряда эндокринных желез. Катехоламины, АКТГ, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды усиливают утилизацию кислорода, что способствует развитию гипоксии и образованию эритропоэтинов в почках;

2) гипоксической, дыхательной, циркуляторной гипоксией — в случае горной болезни, недостаточности внешнего дыхания и кровообращения (см. разд.19);

3) местной гипоксией почек вследствие их ишемии (гидронефроз, стеноз почечных артерий);

4) гиперпродукцией эритропоэтинов некоторыми опухолями (гипернефрома, рак печени и др.).

Кроме того, абсолютный эритроцитоз развивается при истинной полицитемии (эритремия, или болезнь Вакеза), которая является разновидностью хронического лейкоза.

Причиной возникновения *наследственного абсолютного эритроцитоза* может быть генетически обусловленный дефект глобина в молекуле гемоглобина или дефицит в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата, являющегося регулятором оксигенации и дезоксигенации гемоглобина. При этом повышается сродство гемоглобина к кислороду и уменьшается его отдача тканям (кривая диссоциации оксигемоглобина сдвинута влево). Развивается гипоксия, стимулируется

продукция эритропоэтинов, под влиянием которых усиливается эритропоэз.

Гипоксическое или дисрегуляторное усиление образования эритропоэтинов сопровождается повышением функциональной активности эритроцитарного ростка костного мозга, что выражается увеличением в крови содержания эритроцитов, гемоглобина, гематокрита. При этом может увеличиться объем циркулирующей крови (полицитемическая гиперволемия), ее вязкость, замедляется скорость кровотока, нарушается сердечная деятельность. Артериальное давление повышается, отмечается полнокровие внутренних органов, гиперемия кожи и слизистых оболочек, усиливается тромбообразование, а затем и кровоточивость (развивается ДВС-синдром, см. разд. 26.3).

Изменения в крови при приобретенных абсолютных эритроцитозах часто носят компенсаторный характер, способствуют улучшению кислородного снабжения тканей в условиях гипоксии. С прекращением действия этиологического фактора происходит нормализация количества эритроцитов и гемоглобина. Именно в этом состоит коренное отличие абсолютного эритроцитоза, характеризующегося повышением физиологической регенерации эритроцитарного ростка костного мозга, от эритремии (болезнь Вакеза), при которой первичное и необратимое возрастание количества эритроцитов обусловлено гиперплазией эритроцитарного ростка опухолевой природы.

Относительный эритроцитоз — это увеличение содержания эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови вследствие уменьшения объема плазмы. Его развитие связано с действием факторов, которые обуславливают обезвоживание организма (см. разд. 23) или перераспределение крови, вызывающее полицитемическую гиповолемию (например, шок, ожоги).

26.1.7. Дайте определение понятия “анемия”.

Анемия — это гематологический синдром или самостоятельное заболевание, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и (или) содержания гемоглобина в единице объема крови, а также качественными изменениями эритроцитов.

26.1.8. Какими гематологическими и общими клиническими признаками может проявляться анемия?

Гематологические признаки анемий подразделяют на количественные и качественные.

К количественным относятся:

1) *уменьшение содержания эритроцитов* в единице объема крови (у мужчин ниже $4 \cdot 10^{12}$, у женщин ниже $3,5 \cdot 10^{12}$ в 1 л крови);

2) *уменьшение концентрации гемоглобина* (у мужчин ниже 130 г/л, у женщин ниже 120 г/л);

3) *уменьшение гематокрита* (у мужчин ниже 43%, у женщин ниже 40%);

4) *изменения цветового показателя* (норма 0,85–1).

Качественными признаками анемий является появление:

1) *регенераторных форм эритроцитов* (см. вопр. 26.1.3);

2) *дегенеративных изменений* в клетках эритроцитарного ряда (см. вопр. 26.1.4);

3) *клеток патологической регенерации* (см. вопр. 26.1.5).

Общие клинические проявления анемий:

1) *гипоксия* — синдром, возникающий при любом виде анемии (см. разд.19);

2) синдромы, обусловленные особенностью патогенеза каждого отдельного вида анемии (например, при B_{12} -фолиеводефицитной анемии — неврологические расстройства и поражения пищеварительной системы, при гемолитической анемии — желтуха).

26.1.9. Как классифицируют анемии? Приведите примеры каждого вида анемий.

I. Патогенетическая классификация:

1) постгеморрагические анемии (например, анемия после острой кровопотери);

2) гемолитические анемии (например, серповидноклеточная);

3) анемии, обусловленные нарушениями эритропоэза (например, железодефицитная).

II. По этиологии:

1) наследственные (например, талассемия);

2) приобретенные (например, хроническая постгеморрагическая анемия).

III. По регенеративной способности красного костного мозга:

1) регенераторные (например, острая постгеморрагическая анемия);

2) гиперрегенераторные (например, приобретенная гемолитическая анемия);

3) гипорегенераторные (например, железодефицитная анемия);

4) арегенераторные (например, апластическая анемия).

IV. По цветовому показателю (ЦП):

1) нормохромные (ЦП = 0,85–1; например, острая постгеморрагическая анемия в первые несколько суток после кровопотери);

2) гипохромные (ЦП < 0,85; например, железодефицитная анемия);

3) гиперхромные ($ЦП > 1$; например, B_{12} -фолиеводефицитная анемия).

V. По типу кроветворения:

1) анемии с эритробластическим типом кроветворения (например, железодефицитная анемия);

2) анемии с мегалобластическим типом кроветворения (например, B_{12} -фолиеводефицитная анемия).

VI. По клиническому течению:

1) острые (например, анемия после гемотрансфузионного шока);

2) хронические (например, гипопластическая анемия).

26.1.10. Какие признаки свидетельствуют о регенераторном характере анемии?

Признаками усиленной регенерации клеток эритроидного ряда являются:

1) со стороны периферической крови — увеличение содержания ретикулоцитов и полихроматофилов и появление нормобластов (*регенераторные формы эритроцитов*);

2) со стороны красного костного мозга — сдвиг *лейкоэритроидного соотношения* с 3:1 до 1:1 и даже до 1:2 и 1:3.

26.1.11. Что такое постгеморрагические анемии? Как их классифицируют?

Постгеморрагическая анемия — это анемия, которая развивается в результате кровопотери.

В зависимости от характера кровопотери выделяют два вида анемий этой группы: 1) острую постгеморрагическую и 2) хроническую постгеморрагическую анемию.

Острая постгеморрагическая анемия возникает после быстрой массивной кровопотери при ранении сосудов или их повреждении патологическим процессом.

Хроническая постгеморрагическая анемия развивается вследствие повторных кровопотерь, вызванных поражением кровеносных сосудов при ряде заболеваний (дисменорея, язвенная болезнь желудка, геморрой и др.) и нарушением сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза (геморрагический диатез). Потеря железа при частых кровотечениях придает этой анемии железодефицитный характер.

26.1.12. Опишите картину крови при острой постгеморрагической анемии.

Картина крови при острой постгеморрагической анемии претерпевает изменения в зависимости от времени, прошедшего после крово-

потери. С учетом этого можно выделить три периода, каждый из которых характеризуется определенной картиной периферической крови (рис. 102).

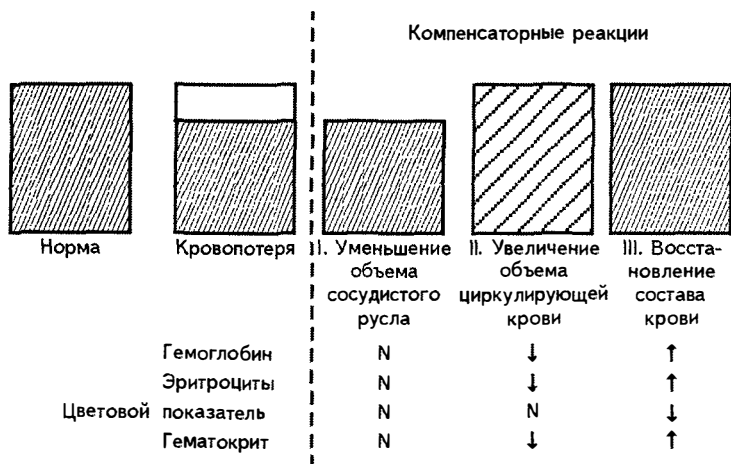


Рис.102. Картина периферической крови в разные периоды после острой кровопотери (N – норма)

I. Первые несколько часов после острой кровопотери. В этот период времени уменьшается общий объем крови, а также общее количество эритроцитов в организме. Однако в единице объема крови содержание эритроцитов и концентрация гемоглобина не меняются. Это объясняется тем, что сразу же после кровопотери срабатывают срочные компенсаторные реакции, направленные на уменьшение объема сосудистого русла, и еще недостаточно выражены реакции, направленные на восполнение объема циркулирующей крови (переход жидкости из тканей в кровь).

II. Период времени от нескольких часов до нескольких суток после острой кровопотери. В результате перехода жидкости из интерстициального пространства в кровеносные сосуды происходит разведение крови (гемодилюция). Как результат, уменьшается количество эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови, падает гематокрит. Цветовой показатель остается без изменений (нормохромная анемия). Качественные изменения эритроцитов в мазке крови еще не обнаруживаются.

III. Период времени от нескольких суток до 1–2 недель после острой кровопотери. Наиболее характерной чертой картины крови в этот период является появление большого количества регенераторных

форм эритроцитов (см. вопр. 26.1.3), что связано с усилением эритропоэза в красном костном мозге. Поскольку молодые незрелые эритроциты содержат гемоглобина меньше по сравнению со зрелыми клетками, цветовой показатель уменьшается и анемия становится гипохромной.

26.1.13. Определите место острой постгеморрагической анемии в разных классификациях анемий.

	Классификация	Анемия после острой кровопотери
I.	По патогенезу	Постгеморрагическая
II.	По этиологии	Приобретенная
III.	По регенераторной способности красного костного мозга	Регенераторная
IV.	По цветовому показателю	Вначале нормохромная, затем гипохромная
V.	По типу кроветворения	С эритробластическим типом кроветворения
VI.	По клиническому течению	Острая

26.1.14. Опишите картину крови при хронической постгеморрагической анемии.

В связи с потерей железа при частых кровотечениях развиваются гематологические признаки железодефицитной анемии: уменьшается концентрация гемоглобина и цветовой показатель, в мазке крови появляются дегенеративные формы эритроцитов (микро- и пойкилоцитоз, гипохромия). Количество эритроцитов и гематокрит могут оставаться без изменений.

26.1.15. Определите место хронической постгеморрагической анемии в разных классификациях анемий.

	Классификация	Анемия после повторных кровопотерь
I.	По патогенезу	Постгеморрагическая
II.	По этиологии	Приобретенная
III.	По регенераторной способности красного костного мозга	Гипорегенераторная
IV.	По цветовому показателю	Гипохромная
V.	По типу кроветворения	С эритробластическим типом кроветворения
VI.	По клиническому течению	Хроническая

26.1.16. Что такое гемолитические анемии? Как их классифицируют?

Гемолитическими называют анемии, возникающие вследствие разрушения (гемолиза) эритроцитов.

Классификация.

I. По происхождению: 1) приобретенные; 2) наследственно обусловленные.

II. По причинам гемолиза: 1) анемии, обусловленные экзоэритроцитарными факторами (экстракорпускулярные); 2) анемии, обусловленные эндоэритроцитарными факторами (корпускулярные).

III. По механизмам гемолиза: 1) анемии с внутрисосудистым гемолизом; 2) анемии с внутриклеточным гемолизом.

IV. По клиническому течению: 1) острые; 2) хронические.

26.1.17. Какие эндоэритроцитарные факторы могут быть причиной развития гемолитической анемии?

Развитие гемолитической анемии может быть связано с тремя группами дефектов эритроцитов:

- 1) *дефекты мембраны* (мембранопатии);
- 2) *нарушения ферментов* (ферменто-, или энзимопатии);
- 3) *изменения структуры гемоглобина* (гемоглобинопатии).

26.1.18. Как определить, какие факторы (эндо- или экзоэритроцитарные) являются причиной гемолиза эритроцитов?

С этой целью используют *пробу Моллисона* в двух вариантах ее постановки.

I. Эритроциты больного с гемолитической анемией вводят здоровому человеку.

Возможные результаты: а) если произошел гемолиз этих эритроцитов, то анемия эндоэритроцитарная; б) если гемолиза нет, то анемия экзоэритроцитарная.

II. Эритроциты здорового человека вводят больному с гемолитической анемией.

Возможные результаты: а) если происходит гемолиз этих эритроцитов, то анемия экзоэритроцитарная; б) если гемолиза нет, то анемия эндоэритроцитарная.

26.1.19. Назовите возможные причины и основные механизмы внутрисосудистого гемолиза эритроцитов.

Внутрисосудистый гемолиз возникает в кровеносных сосудах под действием факторов, повреждающих эритроциты. Эти факторы получили название гемолитических. К ним относятся:

- а) факторы физической природы (механическая травма, ионизирующая радиация, ультразвук, температура);
- б) химические агенты (*гемолитические яды*);
- в) биологические факторы (возбудители инфекционных заболеваний, токсины, ферменты);
- г) иммунные факторы (антитела).

Механизмы внутрисосудистого гемолиза.

I. Механический гемолиз. Возникает вследствие механического разрушения мембран эритроцитов, например, при раздавливании эритроцитов в сосудах стопы (маршевый гемолиз).

II. Осмотический гемолиз. Возникает тогда, когда осмотическое давление внутри эритроцита больше, чем осмотическое давление плазмы крови. В этом случае вода по законам осмоса поступает в эритроцит, объем его возрастает, и в конечном итоге происходит разрыв мембраны. Причиной осмотического гемолиза может быть либо уменьшение осмотического давления среды, в которой находятся эритроциты (гипотонические растворы), либо увеличение осмотического давления в самих эритроцитах. Последнее, как правило, связано с увеличением концентрации ионов натрия внутри эритроцитов в результате повышения проницаемости их мембраны или вследствие нарушения работы Na-K-насосов.

III. Окислительный гемолиз. Развивается вследствие свободнорадикального окисления липидов и белков плазматической мембраны эритроцитов. Результатом этого является увеличение проницаемости эритроцитарной мембраны, что в дальнейшем ведет к реализации осмотического механизма гемолиза.

IV. Детергентный гемолиз. Связан с растворением липидных компонентов мембраны эритроцитов веществами-детергентами. Этот вид гемолиза вызывают желчные кислоты (холемический синдром), жирорастворимые химические агенты, некоторые токсины бактерий (лецитиназы).

V. Комплементзависимый гемолиз. Обусловлен разрушением (перфорацией) мембраны эритроцитов активным комплементом. Этот механизм лежит в основе иммунного гемолиза.

26.1.20. Какие факторы могут обуславливать окислительный гемолиз эритроцитов?

Основу *окислительного гемолиза* составляют реакции свободнорадикального окисления и, в частности, процессы *пероксидного окисления липидов* эритроцитарной мембраны (см. разд.11).

Существует два механизма активации окислительного гемолиза эритроцитов.

I. Усиленное образование свободных радикалов. Это бывает при: а) действии экзогенных веществ-окислителей (некоторые лекарственные препараты, гемолитические яды, токсические дозы витамина D; продукты, содержащиеся в бобах (*Vicia fava*)); б) действии ионизирующей радиации; в) гипероксии.

II. Нарушение деятельности антиоксидантных систем эритроцитов. Это может быть обусловлено: а) наследственными или приобретенными нарушениями активности ферментов *глутатионовой антиоксидантной системы* (глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы); б) *дефицитом селена* — микроэлемента, необходимого для функционирования глутатионпероксидазы; в) угнетением реакций *пентозного цикла* (например, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

26.1.21. Какие нарушения развиваются в организме в результате внутрисосудистого гемолиза эритроцитов?

Внутрисосудистый гемолиз сопровождается выходом гемоглобина из клеток в плазму крови, где он частично соединяется с белком *гаптоглобином* (рис. 103). При этом происходят следующие процессы.

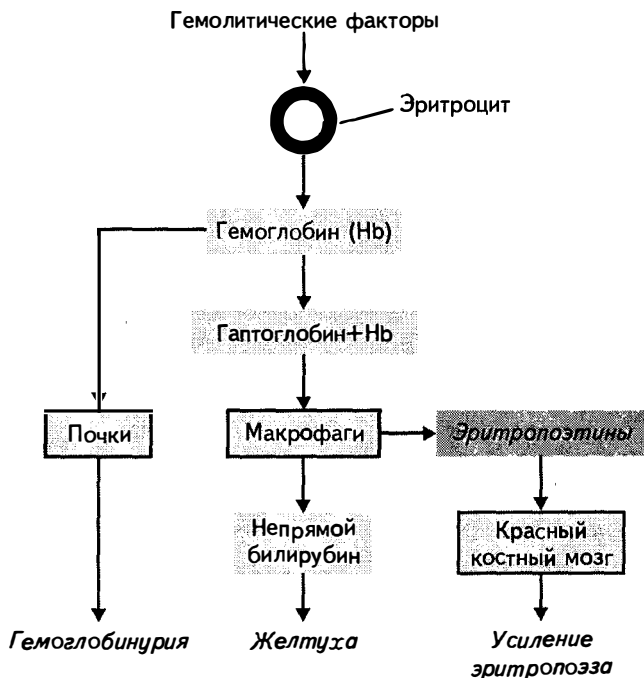


Рис.103. Схема патогенеза нарушений при внутрисосудистом гемолизе

1. Комплекс гемоглобин-гаптоглобин поглощается макрофагами и вызывает образование и выделение последними *макрофагальных эритропоэтинов*. Эритропоэтины, воздействуя на красный костный мозг, стимулируют эритропоэз. В результате в красном костном мозге и периферической крови появляются признаки усиленной регенерации клеток эритроидного ряда.

2. Поглощенный макрофагами гемоглобин претерпевает биохимические превращения, в результате которых белковая часть молекулы расщепляется до аминокислот, а из гема образуется *билирубин*. Последний связывается с белками и поступает в кровь (непрямой билирубин). В результате развивается синдром, известный под названием *гемолитическая желтуха* (см. разд. 31).

3. Часть не связанного с гаптоглобином гемоглобина фильтруется в почках. Это приводит, с одной стороны, к появлению гемоглобина в моче (*гемоглобинурии*), с другой, — к “засорению” пор почечного фильтра, что может быть причиной появления признаков *острой почечной недостаточности*.

26.1.22. Что такое Внутриклеточный гемолиз эритроцитов? Чем он может быть обусловлен?

Внутриклеточный гемолиз развивается вследствие поглощения и переваривания эритроцитов макрофагами (рис. 104).

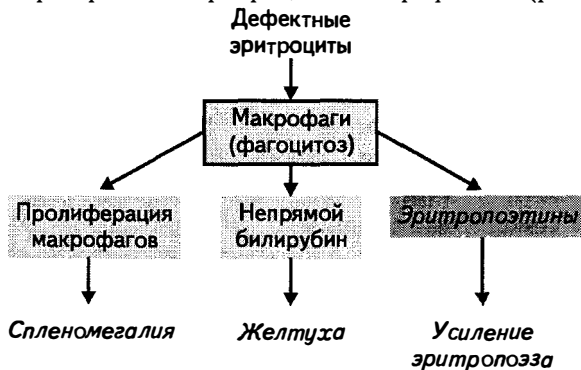


Рис.104. Схема патогенеза нарушений при внутриклеточном гемолизе

В его основе могут лежать следующие причины:

а) появление *дефектных эритроцитов*. Уменьшение пластичности эритроцитов, способности их к деформации, отек приводят к тому, что они не могут свободно проходить через междотелиальные щели венозных синусов селезенки (“селезеночный фильтр”) и надолго задер-

живаются в красной пульпе, контактируя с макрофагами. Последнее обстоятельство и вызывает поглощение дефектных эритроцитов макрофагами;

б) появление на поверхности эритроцитов *химических групп*, способных специфически взаимодействовать с рецепторами макрофагов. Такие группы обнаруживаются при старении эритроцитов (обнажаются структуры сиаловых кислот эритроцитарной мембраны), а также при фиксации на их поверхности антител (появляются F_c-фрагменты иммуноглобулинов). В последнем случае активируется антителозависимый фагоцитоз эритроцитов;

в) *гиперспленизм* — увеличение фагоцитарной активности макрофагов селезенки.

26.1.23. Какие нарушения развиваются в организме в результате внутриклеточного гемолиза эритроцитов?

Усиленный фагоцитоз эритроцитов вызывает следующие изменения:

а) образование и выделение макрофагами *эритропоэтинов*, в результате чего усиливается эритропоэз в красном костном мозге и появляется большое количество регенераторных форм эритроцитов в периферической крови;

б) образование большого количества билирубина, что обуславливает развитие *желтухи*;

в) пролиферацию макрофагов, которая приводит к увеличению селезенки (*спленомегалии*).

26.1.24. Какие причины могут обуславливать развитие приобретенной гемолитической анемии?

В зависимости от причин развития выделяют следующие виды приобретенной гемолитической анемии.

I. Анемии, обусловленные *механическим повреждением* эритроцитов.

II. *Иммунные* гемолитические анемии.

III. *Токсические* гемолитические анемии.

IV. *Инфекционные* гемолитические анемии.

V. *Приобретенные мембранопатии*.

26.1.25. Приведите примеры анемий, обусловленных механическим повреждением эритроцитов.

1. Механический гемолиз при протезировании сосудов или клапанов сердца.

2. “Маршевая” гемоглобинурия — травматизация эритроцитов в капиллярах стоп во время длительного марша.

3. Микроангиопатическая гемолитическая анемия (*болезнь Мошковица*) — травматизация эритроцитов при столкновении их с нитями фибрина. Бывает при ДВС-синдроме.

26.1.26. Что такое иммунные гемолитические анемии? Назовите возможные причины.

Иммунные гемолитические анемии — это анемии, возникающие при участии специфических иммунных механизмов. Они обусловлены взаимодействием гуморальных антител с антигенами, фиксированными на поверхности эритроцитов, и поэтому являются проявлением II типа аллергических реакций по классификации Кумбса и Джелла (см. разд.10).

В зависимости от причин развития выделяют следующие виды иммунных гемолитических анемий:

1. Аллоиммунные (изоиммунные) гемолитические анемии. Их причиной могут быть: а) поступление извне антител против собственных эритроцитов (гемолитическая болезнь новорожденных) и б) поступление в организм эритроцитов, против которых в плазме есть антитела (переливание крови, не совместимой по группам АВ0 или Rh).

2. Аутоиммунные гемолитические анемии. Обусловлены образованием в организме антител против собственных эритроцитов. Это может быть связано либо с первичными изменениями самих эритроцитов (появление аутоантигенов), либо с изменениями в иммунной системе (отмена иммунологической толерантности, появление “запретных” клонов лимфоцитов).

3. Гетероиммунные (гаптеновые) гемолитические анемии. Возникают при фиксации на поверхности эритроцитов чужеродных антигенов (гаптенов), в частности, лекарственных препаратов (пенициллин, сульфаниламиды), вирусов.

26.1.27. Что такое гемолитическая болезнь новорожденных?

Гемолитическая болезнь новорожденных — это болезнь, возникающая в результате гемолиза эритроцитов плода и новорожденного, вызванного антителами матери.

Наиболее часто встречаются два варианта гемолитической болезни новорожденных: резус-конфликт и АВ0-конфликт.

Резус-конфликт. Развивается в случае беременности Rh⁻-матери Rh⁺-плодом (чаще всего при повторной беременности). Вначале происходит иммунизация матери Rh⁺-эритроцитами плода, которые могут попадать в организм матери во время родов либо при дефектах пла-

центы. Наиболее вероятной является иммунизация во время родов, поэтому резус-конфликт возникает чаще всего в условиях повторной беременности Rh⁺-плодом.

В ответ на поступление Rh⁺-эритроцитов в организме матери синтезируются антитела против D-антигена. Эти антитела (IgG) способны проникать через плаценту в организм плода и вызывать гемолиз его эритроцитов.

AB0-Конфликт. Чаще всего возникает в ситуациях, когда мать имеет группу крови 0(I), а плод — A(II) или B(III). Нормальные изоагглютинины в системе AB0 принадлежат к классу IgM. Эти антитела не проникают через плаценту и поэтому не могут быть причиной AB0-конфликта. Однако у 10% здоровых людей, имеющих группу крови 0(I), есть антитела против агглютиногенов A и B, представленные IgG. Наличие этих антител не зависит от предварительной иммунизации. Агглютинины IgG проникают через плаценту и могут вызывать гемолиз эритроцитов плода с группами крови A(II), B(III). Среди детей-первенцев гемолитическая анемия как результат AB0-конфликта бывает с такой же частотой, как и у детей, рожденных после вторых, третьих и последующих родов, в отличие от резус-конфликта, где частота гемолитической анемии увеличивается с увеличением количества родов.

26.1.28. Какие типы антител могут вызывать гемолиз эритроцитов? Каков его механизм?

Иммунный гемолиз эритроцитов может быть вызван следующими видами антител.

1. Гемагглютинины. Принадлежат к иммуноглобулинам классов IgM и IgG. Вызывают агглютинацию (склеивание) эритроцитов. Известны тепловые и холодовые гемагглютинины с оптимумом реакции связывания антигенов при обычной температуре тела или при снижении температуры до 32°C (например, в конечностях при холодной погоде).

В этих условиях механизм гемолиза эритроцитов — внутриклеточный: агрегаты эритроцитов при прохождении через селезенку подвергаются фагоцитозу макрофагами.

2. Гемолизины. Являются антителами преимущественно класса IgG. Способны фиксировать комплемент. Известны гемолизины с оптимумом реакции связывания антигенов при обычной температуре тела (тепловые) и при снижении температуры крови (холодовые).

Гемолиз эритроцитов под действием гемолизинов имеет два механизма:

а) *внутрисосудистый* — комплементзависимый гемолиз. В результате фиксации, а затем и активации комплемента происходит разрушение мембраны эритроцитов;

б) *внутриклеточный* — антителоопосредованный фагоцитоз. Макрофаги (F_c -рецепторы) взаимодействуют с F_c -фрагментами гемолизированных, фиксированных на эритроцитах. При этом либо происходит полное поглощение эритроцитов макрофагами, либо макрофаг “откусывает” часть эритроцита, превращая его в микросфероцит.

26.1.29. Что может быть причиной развития токсической гемолитической анемии?

Токсическую гемолитическую анемию могут вызывать:

а) экзогенные химические агенты: мышьяковистый водород, свинец, соли меди, фенилгидразин, резорцин и др.;

б) эндогенные химические факторы: желчные кислоты, продукты, образующиеся при ожоговой болезни, уремии;

в) яды биологического происхождения: змеиный, пчелиный, яд некоторых видов пауков.

26.1.30. Назовите возможные причины развития инфекционных гемолитических анемий.

Гемолитическую анемию вызывает целый ряд инфекционных агентов, в частности, гемолитический стрептококк, малярийный плазмодий, токсоплазма, лейшмани.

Причиной гемолиза при инфекционных заболеваниях могут быть либо размножение возбудителей в эритроцитах (малярийный плазмодий), либо действие токсинов-гемолизаторов (гемолитический стрептококк).

26.1.31. Что такое приобретенные мембранопатии? Приведите примеры.

Приобретенные мембранопатии — это гемолитические анемии, которые возникают вследствие приобретенных в процессе индивидуального развития дефектов мембран эритроцитов.

Примером может быть *пароксизмальная ночная гемоглобинурия* (болезнь Маркиафавы–Микели). Это заболевание возникает в результате соматической мутации кроветворных клеток, вследствие чего появляются аномальные популяции эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов с дефектами мембраны. Полагают, что нарушения мембран указанных клеток связаны с изменением соотношения жирных кислот, входящих в состав их фосфолипидов (уменьшается содержание ненасыщенных и увеличивается — насыщенных жирных кислот). Эритро-

циты аномальной популяции приобретают способность фиксировать комплемент, что является предпосылкой комплементзависимого гемолиза. Уменьшение рН среды является фактором, провоцирующим внутрисосудистый гемолиз. Этим объясняется тот факт, что разрушение эритроцитов развивается чаще всего ночью (в ночное время рН крови несколько уменьшается).

Таким образом, пароксизмальная ночная гемоглобинурия является приобретенной эндоэритроцитарной гемолитической анемией с внутрисосудистым гемолизом эритроцитов.

26.1.32. Какие изменения характерны для картины периферической крови и красного костного мозга при приобретенной гемолитической анемии?

Периферическая кровь. Уменьшается количество эритроцитов и концентрация гемоглобина, хотя при внутрисосудистом гемолизе его содержание может не уменьшаться за счет гемоглобина, находящегося в плазме крови. Цветовой показатель, как правило, в норме, однако может быть и больше единицы, что связано с внеэритроцитарным гемоглобином. В мазке крови обнаруживается значительное количество регенераторных форм эритроцитов: ретикулоцитов, полихроматофилов, нормобластов, что свидетельствует о регенеративном, а иногда и гиперрегенеративном характере анемии.

Красный костный мозг. Лейкоэритроцитарный индекс составляет не 3:1, как в норме, а 2:1, 1:1, 1:2. Такие изменения являются признаком усиленной регенерации клеток красного ростка крови. Показано, что здоровый красный костный мозг может компенсировать 6–8-кратное увеличение темпов разрушения эритроцитов без развития заметной анемии.

26.1.33. Что может лежать в основе развития наследственных гемолитических анемий?

В зависимости от механизмов развития все наследственно обусловленные гемолитические анемии подразделяют на три группы.

I. Мембранопатии. Основу этой группы анемий составляют дефекты мембран эритроцитов.

II. Ферментопатии (энзимопатии). Анемии этой группы обусловлены наследственными нарушениями ферментов эритроцитов.

III. Гемоглобинопатии — анемии, возникающие вследствие качественных изменений гемоглобина.

26.1.34. Чем может быть обусловлено развитие наследственных мембранопатий?

Наследственные мембранопатии могут быть обусловлены двумя

группами дефектов эритроцитарной мембраны. С учетом этого выделяют две группы мембранопатий.

1. Мембранопатии, обусловленные нарушениями мембранных белков. К ним, в частности, относятся:

- а) *микросфероцитарная анемия Минковского-Шоффара*;
- б) *овалоклеточная гемолитическая анемия (эллиптоцитоз, овалоцитоз)*;
- в) *стоматоцитоз*.

2. Мембранопатии, связанные с нарушениями мембранных липидов. В эту группу входят:

- а) *акантоцитоз* (является проявлением абеталипопропротеинемии);
- б) *анемия, обусловленная дефицитом ЛХАТ (лецитин-холестеринацилтрансферазы)*.

26.1.35. Дайте характеристику микросфероцитарной анемии Минковского-Шоффара.

Анемия Минковского-Шоффара является наследственной, эндоэритроцитарной (мембранопатия) гемолитической анемией с внутриклеточным гемолизом. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Наследственный дефект затрагивает мембранные белки эритроцитов, в частности *спектрин*. Вследствие этого значительно увеличивается проницаемость эритроцитарной мембраны для ионов натрия. Натрий и вода переходят из плазмы внутрь эритроцитов. Это вызывает активацию Na-K-насосов и гликолиза, благодаря чему эритроциты поддерживают в этих условиях свой объем. Если же указанные механизмы оказываются функционально недостаточными, то объем эритроцитов увеличивается и они приобретают сферическую форму, т.е. превращаются в *сфероциты* (шарики).

Сфероциты теряют свою пластичность, а следовательно, и способность к деформации. В силу этого они не могут проходить через узкие межэндотелиальные щели венозных синусов селезенки и на длительное время задерживаются в ней. Макрофаги селезенки “откусывают” часть мембраны эритроцитов и превращают их в микросфероциты.

При последующих прохождениях микросфероцитов через селезенку макрофаги полностью фагоцитируют измененные эритроциты — происходит внутриклеточный гемолиз. Таким образом, продолжительность жизни эритроцитов уменьшается до 8–12 сут вместо 120.

С учетом патогенеза указанной анемии неплохой лечебный эффект имеет удаление селезенки — *спленэктомия*.

26.1.36. Чем может быть обусловлено развитие наследственных ферментопатий?

Причиной развития наследственных ферментопатий могут быть нарушения следующих ферментных систем эритроцитов.

1. Дефицит ферментов пентозного цикла. Наиболее распространенной ферментопатией является *глюкозо-6-фосфатдегидрогеназодефицитная анемия*, обусловленная полным отсутствием или значительным уменьшением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Известно около 250 мутантных форм этого фермента (см. вопр. 26.1.37).

2. Дефицит ферментов гликолиза. Описаны наследственные дефекты 11 из 13 существующих ферментов гликолиза. Наиболее распространенным является дефицит *тируваткиназы*.

Основой патогенеза анемий, возникающих в результате нарушений реакций гликолиза, является *дефицит АТФ*, закономерно приводящий к нарушению энергообеспечения Na-K-насосов плазматических мембран. Следствием этого является увеличение концентрации ионов натрия и, как результат, осмотического давления внутри эритроцитов, что, в свою очередь, вызывает поступление воды в клетки. При этом эритроциты набухают и превращаются в сфероциты, которые подвергаются фагоцитозу макрофагами.

3. Дефицит ферментов цикла глутатиона (глутатионсинтетазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы).

Нарушения цикла глутатиона приводят к угнетению работы *глутатионпероксидазной антиоксидантной системы*, следствием чего является активация процессов пероксидного окисления липидов в эритроцитах. Реакции свободнорадикального окисления липидов мембран нарушают их барьерные свойства и значительно увеличивают проницаемость эритроцитарной мембраны к ионам, в частности, к ионам натрия. Последние за градиентом концентрации поступают в клетки, увеличивая осмотическое давление внутри эритроцитов. Дальнейшие процессы аналогичны тем, которые развиваются при других описанных здесь ферментопатиях.

4. Дефицит ферментов утилизации АТФ. Примером этой группы ферментопатий является дефицит белковых компонентов Na-K-АТФазы эритроцитарной мембраны. Первичные нарушения работы Na-K-насосов эритроцитов приводят к увеличению концентрации ионов натрия в клетках со всеми вытекающими из этого последствиями.

26.1.37. Дайте характеристику глюкозо-6-фосфатдегидрогеназодефицитной анемии.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназодефицитная анемия является наследственно обусловленной гемолитической анемией,

эндэритроцитарной (ферментопатия), с внутрисосудистым гемолизом. Тип наследования — сцепленный с X-хромосомой.

В патогенезе этой анемии центральное место занимают следующие процессы. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы является причиной нарушений реакций пентозного цикла, вследствие чего уменьшается образование НАДФН и восстановление (регенерация) глутатиона в эритроцитах. Это, в свою очередь, приводит к снижению активности антиоксидантной глутатионпероксидазной системы и увеличению опасности активации свободнорадикального окисления. Этим, в частности, объясняется увеличение чувствительности эритроцитов к действию экзогенных окислителей (лекарственных препаратов, токсических продуктов растительного происхождения) и активация пероксидного окисления липидов мембран. Последнее приводит к увеличению проницаемости эритроцитарных мембран и поступлению в клетки ионов натрия и воды. Развивается набухание и отек эритроцитов, а в дальнейшем их внутрисосудистый гемолиз.

Одной из клинических форм глюкозо-6-фосфатдегидрогеназодефицитной анемии является *фавизм*, возникающий при употреблении бобов *Vicia fava*, содержащих токсические продукты с выраженными окислительными свойствами.

26.1.38. Чем может быть обусловлено развитие наследственных гемоглобинопатий?

В основе развития наследственных гемоглобинопатий могут лежать две группы нарушений: качественные и количественные. Поэтому и различают качественные и количественные гемоглобинопатии.

Сущность *качественных гемоглобинопатий* составляют нарушения первичной структуры цепей гемоглобина, например, замена аминокислот, удлинение или укорочение цепей молекул гемоглобина. Наиболее распространенной клинической формой рассматриваемой группы гемоглобинопатий является *серповидноклеточная анемия*.

Количественные гемоглобинопатии характеризуются нарушением синтеза цепей гемоглобина. Примером этой группы являются α - и β -талассемии.

26.1.39. Дайте характеристику серповидноклеточной анемии.

Серповидноклеточная анемия является наследственно обусловленной гемолитической анемией, эндэритроцитарной (гемоглобинопатия), с внутриклеточным гемолизом. Тип наследования — неполное доминирование.

Сущность дефекта состоит в том, что в β -цепи молекулы гемоглобина в 6-ом положении от N-конца глутаминовая кислота замещена

на валин. Это приводит к появлению патологической формы гемоглобина, которую обозначают HbS. Основное функциональное отличие HbS от обычных форм гемоглобина состоит в том, что в восстановленном состоянии растворимость HbS уменьшается почти в 100 раз. Это приводит к тому, что HbS выпадает в осадок — образуются кристаллы, которые деформируют эритроциты. Как следствие, клетки красной крови приобретают серповидную форму, с трудом проходят через узкие капилляры и межэндотелиальные пространства венозных синусов селезенки. Этим объясняется интенсивный фагоцитоз серповидных эритроцитов макрофагами (внутриклеточный гемолиз) и выраженные трофические изменения в тканях, вплоть до микротромбозов и некрозов.

Серповидность эритроцитов значительно возрастает при прохождении их через ткани, которые характеризуются низкими значениями pO_2 (жировая ткань, селезенка), а также в условиях гипоксии.

26.1.40. В чем сущность талассемий?

Талассемии являются наследственно обусловленными гемолитическими анемиями, эндэритроцитарными, с внутриклеточным гемолизом. Они относятся к количественным гемоглобинопатиям, поскольку нарушается синтез цепей молекул гемоглобина.

У человека в норме гемоглобин представлен следующими формами: HbA₁ ($\alpha\alpha\beta\beta$) — 95–96%, HbA₂ ($\alpha\alpha\Delta\Delta$), у новорожденных — HbF ($\alpha\alpha\gamma\gamma$).

Если нарушается синтез α -цепей, то развивается α -талассемия. При этом не образуется HbA₁, HbA₂ и HbF. Вместо α -цепей клетки красной крови синтезируют β - и γ -цепи. Поэтому при α -талассемии в эритроцитах появляются патологические формы гемоглобина: у взрослых — HbH ($\beta\beta\beta\beta$), а у новорожденных HbBart ($\gamma\gamma\gamma\gamma$). HbH и HbBart нестабильны, поэтому легко выпадают в осадок, вследствие чего эритроциты приобретают форму мишеней (отсюда еще одно название α -талассемии — мишенеклеточная анемия). Измененные эритроциты фагоцитируются макрофагами — развивается внутриклеточный гемолиз.

При β -талассемии (болезнь Кули) нарушен синтез β -цепей молекул гемоглобина. Поэтому HbA₁ отсутствует, компенсаторно увеличивается образование HbA₂. У новорожденных синтез HbF не нарушен.

26.1.41. Какими клиническими синдромами могут проявляться гемолитические анемии?

Кроме гематологических признаков (изменений периферической крови и красного костного мозга) для гемолитических анемий характерны следующие клинические признаки и синдромы.

1. *Гипоксия*. Обусловлена анемией и проявляется резкой слабостью, неприятными ощущениями в области сердца, сердцебиением, одышкой.

2. *Гемолитическая желтуха* (см. разд.31).

3. *Усиленное образование желчных камней*, особенно билирубиновых. Объясняется значительным увеличением содержания билирубина в желчи и увеличением ее вязкости.

4. *Гемоглобинурия*. Развивается при внутрисосудистом гемолизе. Гемоглобин, который освобождается из разрушенных эритроцитов, связывается с белком плазмы крови гаптоглобином. 100 мл плазмы крови содержит столько гаптоглобина, что он может связать 125 мг гемоглобина. Если же концентрация гемоглобина в плазме крови превышает 125 мг%, то несвязанный гемоглобин проходит через почечный фильтр и появляется в моче.

5. *Спленомегалия* — увеличение селезенки. Характерно для внутриклеточного механизма гемолиза эритроцитов. В основе этого явления лежит повышение функциональной активности макрофагов, что вызывает интенсивную их пролиферацию. Спленомегалия часто сопровождается увеличением печени (пролиферация печеночных макрофагов).

6. *Гемосидероз* — отложение гемосидерина в макрофагах. Гемосидерин — это частично денатурированный и депротеинизированный ферритин, т.е. белок, содержащий много железа в негемовой форме (содержание Fe в гемосидерине — 25–30%).

7. *Нарушения микроциркуляции*. Часто возникают при интенсивном внутрисосудистом гемолизе и обусловлены развитием *ДВС-синдрома* (см. разд. 26.3).

8. *Лихорадка*. Развивается в результате резкой активации фагоцитарной функции макрофагов, вследствие чего они выделяют *интерлейкин-1* (см. разд.15).

26.1.42. Как классифицируют группу анемий, связанных с нарушениями эритропоэза?

I. По происхождению анемии, связанные с нарушениями эритропоэза, могут быть приобретенными и наследственно обусловленными.

II. По причинам возникновения выделяют следующие группы анемий:

а) *миелотоксические*. Развиваются вследствие повреждения кроветворных клеток под действием экзогенных (радиация, химические агенты, вирусы) и эндогенных (иммунные факторы, токсические продукты обмена веществ) факторов;

б) *дефицитные*. Причиной их возникновения является дефицит

факторов, необходимых для кроветворения, — недостаточность железа, фолиевой кислоты, белков, витаминов В₆ и В₁₂;

в) *дисрегуляторные*. Возникают как следствие расстройств регуляции эритропоэза (нарушение соотношения между эритропоэтинами и ингибиторами эритропоэза при недостаточности почек, повреждение элементов стромы, составляющих микроокружение для кроветворных клеток);

г) *связанные с уменьшением плацдарма эритропоэза*. Являются следствием замещения кроветворной ткани лейкозными клетками, соединительной тканью (фиброз), метастазами опухолей.

III. В зависимости от сущности процессов, лежащих в основе развития анемий, выделяют:

а) *нарушение образования эритроцитов*: дефицит кроветворных клеток вследствие их повреждения или замещения, нарушение размножения клеток кроветворения (нарушение ресинтеза ДНК), дефекты созревания эритроцитов и выхода их в кровоток (*неэффективный эритропоэз*);

б) *нарушения синтеза гемоглобина*: дефицит железа, нарушения синтеза порфиринов (наследственные нарушения ферментов, отравления свинцом, дефицит витамина В₆, расстройства синтеза белковых цепей молекул гемоглобина).

26.1.43. Что такое гипопластическая анемия? Каковы ее этиология и патогенез?

Гипопластическая (апластическая) анемия — это заболевание системы крови, которое характеризуется угнетением кроветворной функции красного костного мозга и проявляется недостаточным образованием эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов (панцитопенией) или одних только эритроцитов (парциальная гипопластическая анемия, эритробластофтиз).

Различают приобретенные и наследственно обусловленные формы гипопластической анемии.

Приобретенные формы могут быть обусловлены следующими причинами:

- 1) физическими факторами (ионизирующая радиация);
- 2) химическими агентами (бензол, свинец, пары ртути, лекарственные препараты: цитостатические средства, левомецитин, сульфаниламиды);
- 3) биологическими факторами (вирус гепатита).

Кроме того, к приобретенным относят так называемую *идиопатическую* форму, причину которой установить не удастся. На эту форму приходится 50–75% всех случаев гипопластической анемии.

Все приведенные этиологические факторы подразделяют на две группы.

I. Факторы с *облигатным* (обязательным) миелотоксическим эффектом. К ним относятся ионизирующая радиация, бензол и его производные, противоопухолевые препараты (цитостатики), неорганические соединения мышьяка и др.

II. Факторы с *факультативным* миелотоксическим эффектом, который может проявляться лишь в отдельных единичных случаях (например, апластическая постмедикаментозная анемия). В развитии анемии после приема лекарственных препаратов большое, если не решающее, значение имеют индивидуальные особенности организма. Установлено, что не существует прямой связи между развитием гипопластической анемии, с одной стороны, и дозой, а также длительностью применения лекарственных препаратов, с другой. Развитие гипопластической анемии может быть связано с приемом некоторых антибиотиков (левомицетин), противосудорожных, антигистаминных средств, транквилизаторов.

Примером *наследственно обусловленной формы* гипопластической анемии является *анемия Фанкони* — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Сущность дефекта состоит в нарушениях систем репарации ДНК. Вследствие этого легко возникают невосстанавливаемые повреждения ДНК под влиянием ультрафиолетового излучения и химических агентов. Нарушается кроветворение, часто развиваются острые лейкозы.

В патогенезе гипопластической анемии ведущее место занимают два механизма.

1. *Повреждение стволовых клеток.* Доказательством этого является *панцитопения*, т.е. нарушение образования всех форменных элементов крови, имеющих общего предшественника (эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов).

2. *Повреждение клеток микроокружения* — нарушения стромальных клеток, которые оказывают существенное влияние на процессы размножения и созревания клеток крови. Возможность реализации данного патогенетического механизма доказывается существованием чистых линий мышей (“стальные” мыши) с первичными наследственно обусловленными дефектами стромальных клеток. Для всех представителей “стальных” мышей характерно развитие гипопластической анемии.

26.1.44. Дайте характеристику картины периферической крови и красного костного мозга при гипопластической анемии.

Для картины периферической крови характерны уменьшение содержания эритроцитов и концентрации гемоглобина при цветовом по-

казателе в пределах нормы. В мазке крови, как правило, не обнаруживаются регенераторные формы эритроцитов (ретикулоциты, полихроматофилы). Уменьшается содержание гранулоцитов (особенно нейтрофилов) и тромбоцитов. Количество лимфоцитов может оставаться без изменений.

В красном костном мозге уменьшается количество кроветворных клеток с увеличением содержания жировой ткани (картина опустошения красного костного мозга). В связи с тем, что железо не используется для целей кроветворения, увеличивается его содержание в эритроблстах и внеклеточно.

26.1.45. Определите место гипопластической анемии в разных классификациях анемий.

	Классификация	Гипопластическая анемия
I.	По патогенезу	Анемия, связанная с нарушениями эритропоэза
II.	По этиологии	Приобретенная, есть наследственные формы
III.	По регенераторной способности красного костного мозга	Гипо- или арегенераторная
IV.	По цветовому показателю	Нормохромная
V.	По типу кроветворения	С эритробластическим типом кроветворения
VI.	По клиническому течению	Хроническая

26.1.46. Какими синдромами проявляется гипопластическая анемия?

Проявления *гипопластической анемии* связаны с уменьшением образования трех видов форменных элементов крови: эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Это приводит к развитию следующих клинических синдромов.

I. *Анемия* и связанный с ней *гипоксический синдром*.

II. *Геморрагический синдром* (см. разд. 26.3).

III. *Воспалительные процессы*, обусловленные инфекционными агентами (пневмония, отит, пиелит и др.).

26.1.47. Что такое мегалобластические анемии? Приведите примеры.

Мегалобластические анемии — это группа анемий, основу которых составляют нарушения синтеза нуклеиновых кислот в клетках и, как следствие, нарушения размножения последних.

К мегалобластическим относятся:

1) анемия, обусловленная дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты, — B_{12} -фолиеводефицитная анемия;

2) *пернициозная анемия Аддисона-Бирмера* (этиология не установлена);

3) анемия, связанная с нарушениями ферментов синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, — *B_{12} -рефрактерная анемия* (не поддается лечению витамином B_{12}).

По происхождению мегалобластические анемии могут быть *приобретенными* (проявляются обычно у взрослых и лиц пожилого возраста) и *наследственно обусловленными*. В последнем случае нарушения могут затрагивать системы транспорта веществ (всасывание в пищеварительном канале) и реакции метаболизма (ферментопатии).

26.1.48. Какова роль витамина B_{12} и фолиевой кислоты в обеспечении кроветворения?

Витамин B_{12} (цианокобаламин) поступает в организм в составе пищевых продуктов (мясо, яйца, творог, печень) в связанном с белками виде. В результате гидролиза белков витамин B_{12} освобождается в желудке, где образуется комплекс витамина B_{12} с гастромукопротеином (внутренним фактором Кастла). 1 мг гастромукопротеина связывает 25 мг витамина B_{12} . Образовавшийся комплекс всасывается в среднем и нижнем отделах подвздошной кишки.

Транспорт витамина B_{12} кровью осуществляется с помощью специфических транспортных белков — *транскобаламинов*. Печень является важным депо витамина B_{12} . Запасы его здесь настолько велики, что потребуется 3–6 лет, чтобы при нарушениях поступления витамина B_{12} в организм появились признаки его дефицита.

В клетках из витамина B_{12} образуется две его коферментные формы: метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин.

Метилкобаламин необходим для синтеза ДНК в клетках, поэтому он существенно влияет на кроветворение (рис. 105). Этот кофермент

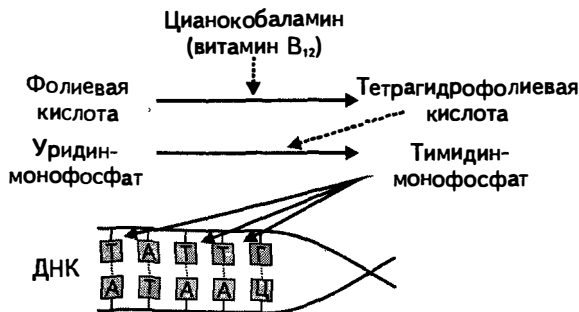


Рис.105. Влияние цианокобаламина на кроветворение

входит в состав ферментного комплекса, превращающего *фолиевую кислоту* в ее коферментную форму — *тетрагидрофолиевую кислоту*. Тетрагидрофолиевая кислота, в свою очередь, является коферментом ферментного комплекса, катализирующего реакцию превращения уридинмонофосфата в тимидинмонофосфат, который идет на построение цепей ДНК.

Вторая коферментная форма витамина B_{12} — *5-дезоксиаденозилкобаламин* необходима для нормального обмена жирных кислот. Она принимает участие в реакциях превращения токсического продукта обмена — метилмалоновой кислоты в янтарную, которая затем поступает в цикл Кребса.

26.1.49. Назовите основные причины недостаточности витамина B_{12} в организме.

1. Экзогенная (алиментарная) недостаточность — недостаточное поступление витамина B_{12} в организм с продуктами питания. Может развиваться у маленьких детей при кормлении козьим молоком или сухими молочными смесями.

2. Нарушение всасывания витамина B_{12} :

а) нарушение образования и секреции *гастромукопротеина (внутреннего фактора Кастла)*. Бывает при наследственно обусловленных нарушениях, атрофии слизистой оболочки желудка, аутоиммунных повреждениях париетальных клеток слизистой желудка, после гастрэктомии или удаления более 2/3 желудка;

б) нарушение функции тонкой кишки: хронические поносы (целиакия, спру), резекция больших участков кишки;

в) конкурентное использование витамина B_{12} гельминтами и микрофлорой кишок (дифиллоботриоз, синдром “слепой петли”).

3. Нарушение образования *транскобаламинов* в печени.

4. Нарушение депонирования витамина B_{12} в печени (например, при циррозе).

5. Усиленное использование витамина B_{12} (например, при беременности).

26.1.50. Каков патогенез нарушений, развивающихся в организме при дефиците витамина B_{12} ?

Дефицит витамина B_{12} приводит к развитию расстройств, связанных с нарушением образования двух коферментных форм этого витамина: метилкобаламина и 5-дезоксиаденозилкобаламина.

Недостаточное образование *метилкобаламина*, как и дефицит фолиевой кислоты, вызывает нарушение образования тетрагидрофолиевой кислоты, в результате чего не происходит превращение

уридинмонофосфата в тимидинмонофосфат. Вследствие дефицита пуриновых оснований нарушаются синтез ДНК и размножение клеток, в первую очередь кроветворных и эпителия пищеварительного канала.

В красном костном мозге *эритробластический тип кроветворения сменяется мегалобластическим*, возрастает неэффективный эритропоэз, укорачивается продолжительность жизни эритроцитов. Развивается анемия, при которой клетки патологической регенерации и эритроциты с выраженными дегенеративными сдвигами появляются не только в костном мозге, но и в крови.

Изменения в клетках миелоидного и мегакариоцитарного ряда проявляются уменьшением количества лейкоцитов и тромбоцитов, выраженной атипией клеток (гигантские нейтрофилы, мегакарициты с дегенеративными изменениями в ядре).

Возникновение при дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты атипичного митоза и гигантских клеток эпителия пищеварительного канала приводит к развитию воспалительно-атрофических процессов в слизистой оболочке его отделов (глоссит, стоматит, эзофагит, ахилический гастрит, энтерит). Это усугубляет первичное нарушение секреции или всасывания гастромукопротеина и, следовательно, усиливает дефицит витамина B_{12} ("порочный круг").

В результате недостаточности второй коферментной формы витамина B_{12} — *5-дезоксиаденозилкобаламина* в организме накапливаются пропионовая и метилмалоновая кислоты, токсичные для нервных клеток. Кроме того, в нервных волокнах синтезируются жирные кислоты с измененной структурой, что приводит к нарушению образования миелина и повреждению аксонов. Развивается дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга (*фуникулярный миелоз*), поражаются черепные и периферические нервы.

26.1.51. Дайте характеристику картины периферической крови и красного костного мозга при B_{12} -фолиеводефицитной анемии.

Наиболее характерной чертой этой анемии является появление в крови и красном костном мозге клеток патологической регенерации — *мегалобластов* и их безъядерных форм — *мегалоцитов*.

На фоне существенного уменьшения содержания эритроцитов и концентрации гемоглобина цветовой показатель увеличен, что объясняется большим диаметром эритроцитов. Характерно явление дегенерации эритроцитов: анизоцитоз (макроцитоз), пойкилоцитоз (появление клеток овальной формы), патологические включения (тельца Жолли, тельца Кебота).

В крови уменьшено содержание гранулоцитов (особенно нейтрофилов) и тромбоцитов. Обнаруживаются гигантские нейтрофилы с гиперсегментированными ядрами.

26.1.52. Определите место B_{12} -фолиеводефицитной анемии в разных классификациях анемий.

	Классификация	B_{12}-фолиеводефицитная анемия
I.	По патогенезу	Анемия, связанная с нарушениями эритропоэза
II.	По этиологии	Приобретенная, есть наследственные формы
III.	По регенераторной способности красного костного мозга	Гипорегенераторная
IV.	По цветовому показателю	Гиперхромная
V.	По типу кроветворения	С мегалобластическим типом кроветворения
VI.	По клиническому течению	Хроническая

26.1.53. Какими синдромами проявляется B_{12} -фолиеводефицитная анемия?

При B_{12} -фолиеводефицитной анемии наблюдаются:

1. *Гематологический синдром:*

- а) *анемия* и связанная с ней *гипоксия*;
- б) *лейкопения* (нейтропения), приводящая к снижению резистентности организма к инфекциям;
- в) *тромбоцитопения*, вызывающая развитие геморрагического синдрома.

2. Поражения пищеварительного канала, проявляющиеся развитием воспалительно-атрофических изменений в слизистой оболочке: *глоссит, стоматит, эзофагит, ахилический гастрит, энтерит.*

3. Поражения центральной и периферической нервной системы: *фуникулярный миелоз, дегенерация периферических нервов.*

26.1.54. В чем состоит физиологическое значение железа?

В организме взрослого человека массой 70 кг содержится 4,5 г железа. Оно в гемовой и негемовой формах входит в состав целого ряда белков.

I. Белки, которые содержат *железо в гемовой форме*: а) гемоглобин; б) миоглобин; в) цитохромы; г) каталазы; д) лактоферрин.

II. Белки, которые содержат *железо в негемовой форме*: а) ферритин; б) гемосидерин; в) трансферрин; г) ферменты: аконитаза, ксантиноксидаза, НАДН-дегидрогеназа.

26.1.55. Как происходит обмен железа в организме?

Железо поступает в организм в составе пищевых продуктов (мясо, печень, рыба, рис, горох, изюм, курага). Лучше всего всасывается железо, входящее в состав пищевых белков в форме гема. Стенки кишечника содержат фермент гемоксигеназу, расщепляющий гем пищевых продуктов на билирубин, оксид углерода (II) и ионы железа, последние и всасываются в тонкой кишке. Этому процессу способствуют аскорбиновая кислота, фруктоза, пировиноградная кислота. Системы транспорта железа в кишках могут обеспечить всасывание максимум 2,5 мг железа в сутки, независимо от потребности организма в этом элементе.

Транспорт железа в организме осуществляется с помощью белка *трансферрина*, а депонирование происходит в форме другого белка — *ферритина*. Поступая в клетки, железо связывается с внутриклеточным белком *сидерохилином*, который транспортирует железо в митохондрии, где синтезируется гем.

Физиологические потери железа невелики. У мужчин они составляют менее 1 мг/сут (потери с мочой, потом, слущенным эпителием кожи). У женщин они гораздо больше и обусловлены менструациями, беременностью, родами, лактацией.

26.1.56. Назовите возможные причины развития железодефицитной анемии.

1. *Недостаточное поступление* железа в организм:

а) алиментарная анемия у грудных детей (вскармливание коровьим или козьим молоком);

б) нарушение всасывания железа (резекция желудка, кишечника, гастриты, энтериты).

2. *Кровопотери*. Это наиболее распространенная причина дефицита железа в организме. Чаще всего бывает при небольших, но повторяющихся кровотечениях (хроническая постгеморрагическая анемия).

3. *Усиленное использование железа* — беременность, лактация.

26.1.57. Каков патогенез нарушений, развивающихся в организме в связи с дефицитом железа?

Недостаточность железа в организме приводит к нарушению синтеза железосодержащих белков, а следовательно, к расстройствам функций, в выполнении которых принимают участие эти белки.

Наибольшее значение имеют следующие линии патогенеза:

1) дефицит железа → нарушение синтеза гема и гемоглобина → анемия;

2) дефицит железа → нарушение синтеза гема → нарушение обра-

зования цитохромов → расстройства клеточного дыхания (нарушение утилизации кислорода) → тканевая гипоксия;

3) дефицит железа → нарушение синтеза гема → уменьшение активности каталазы → нарушение функции антиоксидантных систем → активация свободнорадикального окисления → повреждение клеток → гемолиз эритроцитов и развитие дистрофических изменений в клетках;

4) дефицит железа → нарушения синтеза гема → уменьшение синтеза миоглобина → снижение приспособительных возможностей клеток в отношении гипоксии.

26.1.58. Дайте характеристику картины периферической крови и красного костного мозга при железодефицитной анемии.

Для железодефицитной анемии характерно снижение концентрации гемоглобина в периферической крови и уменьшение значения цветового показателя, что свидетельствует об уменьшении насыщения каждого отдельного эритроцита гемоглобином. Количество эритроцитов в единице объема крови при этом либо несколько уменьшается, либо остается без изменений.

При биохимических исследованиях обнаруживается снижение содержания железа в сыворотке крови, а также степени насыщения трансферрина железом.

В мазке крови уменьшается количество регенераторных форм эритроцитов (ретикулоцитов, полихроматофилов) и появляются дегенеративные формы. Характерны гипохромия (появляются анулоциты), анизоцитоз (микроцитоз), пойкилоцитоз.

В красном костном мозге уменьшается содержание сидеробластов и сидероцитов (эритробластов и нормоцитов, содержащих гранулы железа), доля которых в норме составляет 20–40%. В то же время увеличивается содержание базофильных и полихроматофильных форм клеток эритроидного ряда при одновременном уменьшении оксифильных. Указанный феномен получил название “синего костного мозга”.

26.1.59. Определите место железодефицитной анемии в разных классификациях анемий.

	Классификация	Железодефицитная анемия
I.	По патогенезу	Анемия, связанная с нарушениями эритропоэза
II.	По этиологии	Приобретенная
III.	По регенераторной способности красного костного мозга	Гипорегенераторная
IV.	По цветовому показателю	Гипохромная

V.	По типу кроветворения	С эритробластическим типом кроветворения
VI.	По клиническому течению	Хроническая

26.1.60. Какими синдромами проявляется железодефицитная анемия?

1. Гематологический синдром. Включает нарушения со стороны периферической крови и красного костного мозга.

2. Гипоксия. Проявляется общей слабостью, головокружениями, сердцебиением, одышкой, обмороками. Кислородное голодание в условиях дефицита железа имеет два механизма: *кровенной* (уменьшение кислородной емкости крови) и *тканевой* (нарушение клеточного дыхания и утилизации кислорода).

3. Синдром трофических нарушений. Проявляется такими признаками, как сухость и трещины кожи, трещины в углах рта, ангулярный стоматит, поражения ногтей (изменения формы, истончение), атрофия сосочков языка (атрофический глоссит), атрофический гастрит. Считают, что развитие указанных нарушений, с одной стороны, связано с гипоксическим и свободнорадикальным повреждением клеток, с другой, — с расстройствами вторичных метаболических путей, в осуществлении которых принимают участие ферменты, содержащие железо.

4. Сидеропенический синдром. Это специфический синдром, который возникает при дефиците железа. Он проявляется извращениями вкуса и обоняния. Больные часто едят мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, лед, сырые крупы, тесто, сырой мясной фарш. Имеют пристрастие к запахам керосина, бензина, ацетона, выхлопных газов автомобилей. Патогенез указанных нарушений пока не известен.

5. Синдром мышечной слабости. Мышечная слабость, которая возникает при дефиците железа, всегда более значительна, чем та, которую следовало бы ожидать, исходя из степени анемии. Она проявляется слабостью и утомляемостью скелетных мышц, слабостью миокарда (миокардиопатия), нарушениями глотания (дисфагия), нарушениями мочеиспускания. Очевидно, что важное значение в развитии указанных симптомов имеют гипоксия (кровенная и тканевая), а также уменьшение содержания миоглобина в мышечной ткани.

26.1.61. Что такое железорефрактерная анемия? Каковы ее этиология и патогенез?

Железорефрактерная анемия — это анемия, возникающая в результате нарушения включения железа в гем при снижении активности ферментов, катализирующих синтез порфиринов и гема.

Причинами развития этой анемии могут быть:

1) генетически обусловленное *понижение активности декарбоксилазы копропорфириногена* — фермента, обеспечивающего один из конечных этапов синтеза гема (наследуется рецессивно, сцеплено с X-хромосомой);

2) *уменьшение содержания пиридоксальфосфата* — активной формы витамина В₆, вследствие чего железо не извлекается из митохондрий эритробластов и не включается в гем;

3) *блокада свинцом сульфгидрильных групп ферментов*, участвующих в синтезе гема, при бытовом и производственном отравлении свинцом.

Уменьшение активности ферментов, участвующих в образовании порфиринов и гема, приводит к снижению утилизации железа и нарушению синтеза гема гемоглобина, что вызывает недостаточность эритропоэза и развитие гипохромной анемии с низким содержанием гемоглобина.

Нарушение использования железа сопровождается повышением содержания сывороточного железа, отложением его во внутренних органах и вторичным разрастанием соединительной ткани (гемосидероз).

26.2. НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

26.2.1. Дайте общую характеристику нарушений системы лейкоцитов.

Патологические изменения лейкоцитов проявляются в нарушении их образования в кроветворной ткани и количественных и качественных сдвигах лейкоцитов крови. Эти изменения могут быть следствием первичного поражения клеток *гранулоцитарного, лимфоцитарного и моноцитарного* рядов при нарушении их образования, созревания или же разрушения в кроветворной ткани и кровеносном русле под влиянием разнообразных причинных факторов. Вторичные изменения лейкоцитов возникают как ответная, часто защитная, реакция организма на патологические процессы, протекающие не в самой системе крови, а в органах и тканях других систем.

Главным звеном в патогенезе нарушений при патологии лейкоцитов является изменение *реактивности организма*, в том числе иммунологической и аллергической, что связано с функциональными особенностями лейкоцитов — их участием в процессах *фагоцитоза, антителообразования, инактивации биологически активных веществ* (гистамина, брадикинина, серотонина). Патологические изменения лейкоцитов могут сопровождаться трофическими нарушениями тканей, местными микроциркуляторными расстройствами. Это обуслов-

лено тем, что одна из функций лейкоцитов заключается в снабжении регенерирующих тканей питательными веществами и стимуляторами деления клеток. Гранулоциты участвуют в развитии сосудистых нарушений как переносчики вазоактивных веществ (базофильные, эозинофильные) или же влияют на их синтез и освобождение из тканевых базофилов (нейтрофильные).

26.2.2. Как распределяются лейкоциты в организме?

Лейкоциты содержатся в организме в трех "отсеках": красный костный мозг, периферическая кровь, периферические ткани.

I. Красный костный мозг. Здесь лейкоциты составляют 4 пула (рис. 106):

1) *пул стволовых клеток*, пребывающих в состоянии покоя. Он очень незначительный и представляет собой резерв кроветворения;

2) *митотический пул*. Это клетки, пребывающие в состоянии митотического деления. От стволовой клетки до образования созревающих клеток обычно происходит от 4 до 11 делений;

3) *созревающий пул*. Содержит клетки, созревание которых продолжается в среднем 3–5 сут;

4) *резервный пул*. Состоит из зрелых лейкоцитов, которые могут переходить в кровь.

II. Периферическая кровь:

1) *пул циркулирующих лейкоцитов* (около 50%);

2) *пристеночный (маргинальный) пул* (около 50%).

III. Периферические ткани:

1) *мигрирующие лейкоциты*;

2) *лейкоциты в состоянии покоя*.

Подсчитано, что общая масса лейкоцитов периферической крови составляет около 10 г, красного костного мозга — 500 г, периферических тканей — 600 г.



Рис.106. Этапы лейкопоэза

26.2.3. Какие показатели используют для характеристики состояния системы лейкоцитов?

1. **Содержание лейкоцитов в единице объема крови.** В норме этот показатель составляет от $4 \cdot 10^9$ /л до $9 \cdot 10^9$ /л. Увеличение содержания лейкоцитов в крови получило название лейкоцитоза, уменьшение — лейкопении.

2. **Лейкоцитарная формула.** Это количественное соотношение разных форм лейкоцитов в периферической крови.

Для нормы характерны следующие значения: базофилы — 0–1%, эозинофилы — 2–4%, миелоциты — 0%, метамиелоциты (юные нейтрофилы) — 0–1%, палочкоядерные нейтрофилы — 3–5%, сегментоядерные нейтрофилы 50–70%, лимфоциты — 20–35%, моноциты — 2–8%.

3. **Абсолютное содержание каждой формы лейкоцитов в единице объема крови.** Этот показатель рассчитывается исходя из общего содержания лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

4. **Качественные характеристики лейкоцитов.** Их определяют на основании изучения мазков периферической крови. В условиях патологии возможно появление различных дегенеративных форм лейкоцитов.

5. **Миелограмма.** Это показатель, который характеризует количество и качественный состав клеток красного костного мозга.

26.2.4. Какими количественными и качественными изменениями лейкоцитов могут проявляться патологические процессы в организме?

1. Лейкоцитоз.

2. Лейкопения.

3. Нарушение соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов (сдвиги лейкоцитарной формулы).

4. Дегенеративные изменения лейкоцитов.

26.2.5. Что такое лейкоцитоз? Как классифицируют лейкоцитозы?

Лейкоцитоз — это увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови свыше $10 \cdot 10^9$ /л. Лейкоцитоз не имеет самостоятельного значения, он является всего лишь симптомом, сопровождающим развитие многих заболеваний.

Классификация лейкоцитозов.

I. В зависимости от причин развития выделяют физиологический и патологический лейкоцитозы.

II. Лейкоцитоз может быть абсолютным и относительным. Для абсолютного лейкоцитоза характерно увеличение абсолютного количе-

ства лейкоцитов в единице объема крови. Об относительном лейкоцитозе речь идет в том случае, когда возрастает относительное содержание отдельных форм лейкоцитов в периферической крови.

III. По механизму развития лейкоцитоз бывает: а) *реактивным*; б) *перераспределительным*; в) *опухолевого происхождения*.

IV. В зависимости от видов лейкоцитов, содержание которых в крови увеличено, выделяют: а) *нейтрофильный* лейкоцитоз (нейтрофилез); б) *эозинофильный* лейкоцитоз (эозинофилия); в) *базофильный* лейкоцитоз; г) *лимфоцитарный* лейкоцитоз (лимфоцитоз); д) *моноцитарный* лейкоцитоз (моноцитоз).

26.2.6. Приведите примеры физиологического и патологического лейкоцитозов.

Физиологический лейкоцитоз является физиологической реакцией организма на те или иные воздействия. К его разновидностям относятся:

- а) *эмоциогенный* лейкоцитоз — возникает во время сильных эмоций;
- б) *миогенный* — развивается во время интенсивной физической работы;
- в) *статический* — характерен для перехода человека из горизонтального в вертикальное положение;
- г) *алиментарный* — развивается после приема пищи;
- д) лейкоцитоз у беременных;
- е) лейкоцитоз у новорожденных.

Патологический лейкоцитоз связан с протеканием в организме патологического процесса. Он, как правило, развивается при: а) инфекционных заболеваниях; б) воспалительных и аллергических процессах; в) интоксикации экзо- и эндогенного происхождения.

26.2.7. Что такое реактивный лейкоцитоз? Какие механизмы могут лежать в основе его развития?

Реактивным называют лейкоцитоз, который возникает как реакция красного костного мозга на патогенные воздействия. Он закономерно развивается при инфекционных заболеваниях, воспалении, действии низких доз токсических веществ.

В основе развития реактивного лейкоцитоза могут лежать два механизма.

I. Усиление пролиферации и созревания лейкоцитов в красном костном мозге. Это может быть связано либо с увеличением образования в организме *лейкопоэтинов* — веществ, стимулирующих образование лейкоцитов, либо с уменьшением содержания *ингибиторов лейкопоэза*.

Среди лейкопоэтинов наиболее изученным в настоящее время является *колониестимулирующий фактор* — вещество, секретируемое активированными макрофагами и стимулирующее образование гранулоцитов в красном костном мозге.

На роль ингибиторов лейкопоэза претендуют высокомолекулярный ингибитор сыворотки крови — липопротейн, кейлоны и лактоферрин.

II. Увеличение перехода резервных лейкоцитов из красного костного мозга в кровь. Этому способствуют *интерлейкин-1* и *бактериальные эндотоксины*, повышающие проницаемость стенки кровеносных сосудов красного костного мозга.

26.2.8 Какие особенности характерны для перераспределительного лейкоцитоза?

Перераспределительным называют лейкоцитоз, который возникает в результате перехода лейкоцитов из пристеночного пула в циркулирующий.

Его особенностями являются:

- а) кратковременный характер с быстрым возвращением количества лейкоцитов к норме после окончания действия причины;
- б) сохранение нормального количественного соотношения разных видов лейкоцитов (лейкоцитарная формула не меняется);
- в) отсутствие дегенеративных изменений лейкоцитов.

Большинство форм физиологического лейкоцитоза по механизму своего развития являются перераспределительными.

26.2.9. Приведите примеры нейтрофильного, эозинофильного, базофильного, лимфоцитарного и моноцитарного лейкоцитозов.

Нейтрофильный лейкоцитоз характерен для: а) гнойно-воспалительных процессов, вызванных гноеродными бактериями (абсцессы, флегмоны, сепсис); б) тяжелого кислородного голодания (большая острая кровопотеря, острый гемолиз); в) эндогенной интоксикации (уремия).

Эозинофильный лейкоцитоз развивается при: а) аллергических реакциях I типа по классификации Кумбса и Джелла; б) гельминтозах; в) хроническом миелолейкозе.

Базофильный лейкоцитоз бывает очень редко. Он может сопровождать развитие: а) хронического миелолейкоза; б) гемофилии; в) болезни Вакеса (полицитемии).

Лимфоцитарный лейкоцитоз часто бывает при: а) острых инфекционных заболеваниях (коклюш, вирусный гепатит); б) некоторых

хронических инфекционных болезнях (туберкулез, сифилис, бруцеллез); в) хроническом лимфолейкозе.

Моноцитарный лейкоцитоз характерен для: а) хронических инфекций (туберкулез, бруцеллез); б) инфекционного мононуклеоза; в) инфекций, вызванных риккетсиями и простейшими (сыпной тиф, малярия).

26.2.10. Что такое лейкопения? Как классифицируют лейкопении?

Лейкопения — это уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови ниже $4 \cdot 10^9$ /л. Лейкопения часто выступает симптомом какого-либо заболевания. Однако есть нозологические единицы, при которых лейкопения составляет ведущее проявление болезни, по существу определяет ее картину и все остальные симптомы.

Классификация лейкопений.

I. По происхождению лейкопении бывают *приобретенными* и *наследственно обусловленными*.

Приобретенные лейкопении могут быть обусловлены действием физических (ионизирующая радиация), химических (бензол, цитостатики, лекарственные препараты), биологических (вирусы гепатита, инфекционного мононуклеоза) и иммунных факторов.

Примерами наследственных лейкопений являются нейтропения Костмана, наследственная нейтропения аутосомно-доминантного типа, синдром “ленивых лейкоцитов”, циклическая нейтропения.

II. По виду лейкоцитов, количество которых уменьшено, выделяют: а) *нейтропению*; б) *лимфопению*; в) *эозинопению*.

III. По патогенезу различают:

а) лейкопении, обусловленные нарушением поступления лейкоцитов из красного костного мозга в кровь;

б) лейкопении, связанные с сокращением времени пребывания лейкоцитов в периферической крови;

в) перераспределительные лейкопении.

IV. Выделяют целый ряд **клинико-гематологических синдромов**, для которых лейкопения является ведущим признаком. Среди них *агранулоцитоз*, *гипопластическая анемия*, *геморрагическая алейкия*.

26.2.11. Какие механизмы могут лежать в основе развития лейкопений, связанных с нарушениями поступления лейкоцитов из красного костного мозга в кровь?

1. Повреждение кроветворных клеток. При этом развивается так называемая *миелотоксическая лейкопения*. Выделяют три основных механизма повреждения кроветворных клеток:

а) *цитолитический*. Связан с действием на клетки ионизирующей радиации, цитостатических препаратов, иммунных факторов (антител, Т-лимфоцитов) и др. Степень поражения красного костного мозга при этом зависит от дозы и продолжительности действия указанных факторов;

б) *антиметаболический*. В его основе лежит действие агентов, которые вмешиваются в обмен пуриновых и пиримидиновых оснований, нарушая при этом процессы деления стволовых клеток. По такому принципу действуют некоторые противоопухолевые препараты и антибиотики (левомицетин).

в) *идиосинкразический*. Реализуется при повторном введении лекарственных препаратов, чувствительность организма к которым повышена (идиосинкразия). Чаще всего это препараты, которые содержат в своей структуре бензольные кольца. В случае идиосинкразии нет связи между вероятностью развития лейкопении и дозой, а также продолжительностью действия лекарственных средств.

2. Нарушения митоза — неэффективный лейкопоз. Чаще всего его причиной являются:

а) дефицит необходимых для клеточного деления веществ, в частности, витамина B_{12} и фолиевой кислоты;

б) нарушения регуляции митоза — дефицит лейкопоэтинов.

3. Нарушения созревания лейкоцитов. В их основе могут лежать генетически обусловленные дефекты как самих кроветворных клеток (например, нейтропения Костмана), так и клеток “микроокружения” (например, лейкопения у “стальных” мышей линии SL/SL^a). При этом созревание клеток крови достигает определенной стадии (например, промиелоцитов) и останавливается.

4. Нарушение выхода лейкоцитов из красного костного мозга в кровь. Подобные нарушения часто связаны с генетическими дефектами лейкоцитов, нарушающими основные их функции и свойства (например, подвижность). Примерами могут быть синдром “ленивых лейкоцитов”, нейтропения “йеменских евреев”.

5. Уменьшение плацдарма лейкопоза. Имеет место при замещении кроветворной ткани лейкозными клетками, метастазами опухолей и др.

26.2.12. Какие механизмы могут лежать в основе развития лейкопений, связанных с сокращением времени пребывания лейкоцитов в периферической крови?

1. Деструкция (разрушение) лейкоцитов. Может быть обусловлена: а) аутоиммунными механизмами (ревматоидный артрит, системная красная волчанка); б) гаптеновыми механизмами (амидопириновая

острая нейтропения); в) гиперспленизмом (повышением фагоцитарной активности макрофагов селезенки).

2. Усиленное использование лейкоцитов. Этому предшествует ускоренный выход лейкоцитов из крови в ткани в условиях хронического рецидивирующего воспаления.

3. Усиленное выведение лейкоцитов из организма. Выраженная хроническая потеря нейтрофилов наблюдается у курильщиков: во время утреннего кашля с мокротой теряется от $0,5$ до $2 \cdot 10^8$ гранулоцитов и $0,8-1,6 \cdot 10^8$ макрофагов.

26.2.13. Что такое агранулоцитоз?

Агранулоцитоз — это клинико-гематологический синдром, который характеризуется резким уменьшением содержания нейтрофилов ниже $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ при уменьшении общего количества лейкоцитов ниже $1 \cdot 10^9/\text{л}$.

В основе развития агранулоцитоза могут лежать два механизма:

- а) *миелотоксический* — поражения красного костного мозга;
- б) *иммунный* — разрушение клеток гранулоцитарного ряда антилейкоцитарными антителами.

Агранулоцитоз сопровождается ослаблением реактивности организма в связи с исключением защитной функции лейкоцитов.

26.2.14. Что такое сдвиг лейкоцитарной формулы?

Сдвиг лейкоцитарной формулы (ядерный сдвиг) — это нарушение соотношения между незрелыми и зрелыми формами нейтрофилов.

При подсчете лейкограммы устанавливают наличие ядерного сдвига нейтрофильных гранулоцитов влево или вправо. Эта терминология связана с особенностью расположения незрелых нейтрофильных гранулоцитов (миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов) в левой части формулы Арнета и Шиллинга, тогда как зрелые, сегментоядерные нейтрофилы условно помещены в крайнем правом положении. Увеличение содержания в крови молодых форм нейтрофильных гранулоцитов свидетельствует о *ядерном сдвиге влево*, преобладание зрелых нейтрофилов с большим количеством сегментов (5–6) на фоне исчезновения более молодых клеток — о *ядерном сдвиге вправо*.

26.2.15. Какие выделяют разновидности сдвига лейкоцитарной формулы влево?

Выделяют следующие разновидности ядерного сдвига влево.

- 1. *Регенеративный сдвиг* является показателем реактивной активации гранулоцитопоэза (на фоне умеренного общего лейкоцитоза по-

вышено содержание палочкоядерных нейтрофилов и метамиелоцитов, могут встречаться единичные миелоциты).

2. *Гиперрегенеративный сдвиг* отражает чрезмерную гиперплазию лейкопоэтической ткани с нарушением созревания клеток и выраженным омоложением состава крови. При этом резко возрастает число палочкоядерных гранулоцитов и метамиелоцитов, появляются миелоциты, промиелоциты; общее количество лейкоцитов может быть увеличенным, неизменным и даже пониженным вследствие развивающегося истощения миелоидного ростка после предшествующей ему активизации.

3. *Дегенеративный сдвиг* свидетельствует об угнетении и глубоких нарушениях лейкопоэза, когда на фоне общей лейкопении в лейкограмме увеличивается число палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов с дегенеративными изменениями в их цитоплазме и ядре при уменьшении количества сегментоядерных форм и отсутствии метамиелоцитов.

4. *Регенеративно-дегенеративный сдвиг* наблюдается при гиперпродукции в костном мозге патологически измененных лейкоцитов и нарушении их созревания. В этом случае отмечается лейкоцитоз, а в мазке крови возрастает число палочкоядерных гранулоцитов, метамиелоцитов и миелоцитов с признаками дегенерации.

26.2.16. Какие дегенеративные изменения могут быть характерны для лейкоцитов в условиях патологии?

Дегенеративные изменения *лейкоцитов* проявляются в виде анизоцитоза, наличия в цитоплазме вакуолей, токсигенной зернистости, включений типа телец Князькова–Деле (базофильно окрашенные комочки цитоплазмы), крупной азурофильной зернистости, исчезновения обычной зернистости, пикноза или набухания ядра, его гипер- и гипосегментации, а также несоответствия степени созревания ядра и цитоплазмы, кариорексиса, цитолиза.

Дегенеративные изменения наиболее часто наблюдаются в нейтрофильных гранулоцитах и моноцитах. Причиной их возникновения является продукция лейкоцитов с нарушенным обменом веществ, что и обуславливает структурные аномалии (при лейкозе, наследственной энзимопатии), а также повреждение лейкоцитов в кроветворных органах и крови под влиянием разнообразных патогенных факторов (бактерий, вирусов, антител).

26.2.17. Что такое гемобластозы и лейкозы?

Гемобластозы — это опухолевые заболевания системы крови. Другими словами, это злокачественные опухоли, которые растут из кроветворных клеток.

В зависимости от того, поражается ли первично красный костный мозг, гемобластозы подразделяют на две большие группы: лейкозы и гемобластозы, имеющие первичную локализацию вне красного костного мозга. Наиболее частым местом локализации последних являются лимфатические узлы.

Лейкозы — это злокачественные опухоли, возникающие из кроветворных клеток и первично поражающие красный костный мозг.

26.2.18. Какие существуют доказательства того, что лейкозы — это заболевания опухолевой природы?

1. При лейкозах, как и при злокачественных опухолях, происходит *беспредельное и нерегулируемое* деление клеток.

2. Лейкоз, как и любая злокачественная опухоль, возникает из одной-единственной первично измененной, трансформированной клетки. Все лейкозные клетки, какими бы разными они ни были, происходят из одной клетки.

3. Для лейкозов, как и для других злокачественных опухолей, характерно явление *анapлазии* — появление морфологических, биохимических и других свойств, которые приближают лейкозные клетки к эмбриональным.

4. Для лейкозов, как и для других злокачественных опухолей, характерна *опухолевая прогрессия*, т.е. приобретение с течением времени лейкозными клетками все более и более злокачественных свойств.

5. Общность причин развития лейкозов и злокачественных опухолей. Одни и те же этиологические факторы (физические, химические, биологические) способны вызывать возникновение как лейкозов, так и других злокачественных опухолей.

26.2.19. Чем лейкозы отличаются от других злокачественных опухолей?

1. В случае лейкоза невозможно установить первичную локализацию опухоли, а следовательно, радикально удалить ее уже на ранних этапах развития.

2. Лейкозы — это опухоли, которые с самого начала метастазируют. Лейкозные клетки легко проникают в кровь и разносятся ею по всему организму. Они заселяют все новые и новые участки, где возникают вторичные лейкозные инфильтраты.

3. Для лейкозов характерна системность поражения. В связи с ранним метастазированием поражается вся система крови: красный костный мозг, лимфатические узлы, селезенка, печень.

4. При лейкозах угнетается нормальное кроветворение. Это связано с вытеснением нормальной кроветворной ткани лейкозными клет-

ками. С другой стороны, имеет значение токсическое действие продуктов лейкозных клеток на клетки гемопоэза.

5. Лейкозы — это разновидность опухолей, которые поражают человека преимущественно в детском и молодом возрасте.

26.2.20. На какие классы подразделяют кроветворные клетки?

I класс — стволовые полипотентные клетки. Эти клетки дают начало всем клеткам крови.

II класс — частично детерминированные полипотентные клетки-предшественники. Состоит из двух групп клеток: клеток-предшественников лимфоцитарного ряда и клеток-предшественников миелопоэза.

III класс — унипотентные клетки-предшественники. Клетки этого класса дают начало определенному росту крови. К ним относятся клетки-предшественники В-лимфоцитов, клетки-предшественники Т-лимфоцитов, колониеобразующие, эритропоэтинчувствительные клетки.

Клетки первых трех классов невозможно различить с помощью существующих морфологических и цитохимических методов исследования, поэтому их объединяют под общим названием *морфологически недифференцируемые клетки*.

IV класс — пролиферирующие клетки. Клетки этого класса имеют специфические морфологические и цитохимические признаки. Сюда входят бласты (плазмобласты, лимфобласты, монобласты, эритробласты, мегакариобласты), проклетки (проплазмоциты, пролимфоциты, промиелоциты, пронормоциты, промегакариоциты) и так называемые цитные формы (миелоциты, нормоциты, мегакариоциты).

V класс — созревающие клетки. К ним относятся метамиелоциты, палочкоядерные гранулоциты, ретикулоциты. Общим свойством этих клеток является потеря ими способности к делению.

VI класс — зрелые клетки крови.

26.2.21. Какие кроветворные клетки могут быть источником лейкоза?

Любая опухоль может развиваться только из тех клеток, которые обладают первоначальной способностью к делению. Не являются исключением и лейкозы.

Источником лейкозов могут быть клетки I–IV классов, т.е. клетки, способные к пролиферации. Клетки V и VI классов (созревающие и зрелые) трансформироваться в лейкозные не могут, поскольку потеряли структуры, необходимые для осуществления клеточного деления.

26.2.22. Как классифицируют лейкозы?

I. В зависимости от особенностей патогенеза и связанной с ними гематологической картины лейкозы подразделяют на *острые* и *хронические*.

II. В зависимости от того, какие кроветворные клетки вовлекаются в опухолевый процесс, лейкозы подразделяют на *лимфолейкозы* (поражается *лимфоцитарный* росток), *миелолейкозы* (поражается *гранулоцитарный* росток), *эритромиелозы* и др.

III. В зависимости от содержания лейкоцитов в периферической крови лейкозы бывают *лейкемическими* (выраженный лейкоцитоз — от $20 \cdot 10^9/\text{л}$ до $100 \cdot 10^9/\text{л}$), *сублейкемическими* (умеренный лейкоцитоз до $20 \cdot 10^9/\text{л}$), *алейкемическими* (содержание лейкоцитов не меняется), *лейкопеническими* (количество лейкоцитов уменьшается).

26.2.23. В чем состоит основное патогенетическое различие между острыми и хроническими лейкозами?

Основной чертой патогенеза острых лейкозов является то, что лейкозные клетки, приобретая способность к беспредельному неконтролируемому росту, полностью потеряли способность созреть, т.е. дифференцироваться в последующие формы.

В то же время при хронических лейкозах лейкозные клетки наряду со способностью к беспредельному росту сохраняют свойство созреть и давать последующие формы.

Таким образом, *при острых лейкозах опухолевые клетки только делятся и не созревают, при хронических — делятся и созревают*. С учетом этого обстоятельства острые лейкозы следует считать более злокачественным видом заболевания.

26.2.24. Какие существуют виды острых лейкозов?

Источником острых лейкозов могут быть кроветворные клетки первых четырех классов.

Если лейкоз развивается из клеток I—III классов, не имеющих специфических морфологических и цитохимических признаков, то такой лейкоз называют *недифференцированным*.

Если лейкоз развивается из клеток IV класса, то с помощью морфологических и цитохимических методов можно установить клетку, от которой происходит опухоль. Для этого используют семь цитохимических реакций: 1) реакцию на пероксидазу; 2) реакцию с суданом черным (на липиды); 3) реакцию на кислую фосфатазу; 4) PAS-реакцию (на гликоген); 5) реакцию на α -нафтилацетатэстеразу; 6) реакцию на хлорацетатэстеразу; 7) реакцию на сульфатированные гликозаминогликаны.

Если источником лейкозных клеток является лимфобласт, то такой лейкоз называется *острым лимфобластным*, если миелобласт — *острым миелобластным*, если монобласт — *острым монобластным* и т.д.

26.2.25. Дайте характеристику картины крови при острых лейкозах.

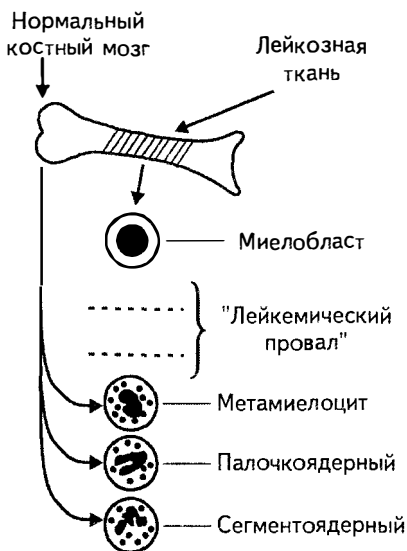


Рис.108. Происхождение "лейкемического провала" при остром миелобластном лейкозе

Для *острых лейкозов* характерны алейкемический и лейкопенический варианты течения.

В качестве примера рассмотрим два наиболее часто встречающихся вида острых лейкозов: *острый миелобластный* и *острый лимфобластный*.

Острый миелобластный лейкоз развивается преимущественно у молодых людей и людей среднего возраста. Название лейкоза свидетельствует о том, что его источником является миелобласт и что лейкозные клетки (миелобласты) не способны дифференцироваться. Это определяет следующие особенности картины крови (рис. 107; см. форзац).

1. Лейкозные миелобласты постоянно делятся и легко поступают в кровь. Следовательно, в крови будут обнаруживаться опухолевые клетки — *миелобласты*.

2. Поскольку в красном костном мозге сохраняются очаги нормального кроветворения, то они будут источником поступления в кровь нормальных лейкоцитов, т.е. тех, которые должны быть в крови в норме — *метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов*.

3. В крови отсутствуют переходные формы лейкоцитов от миелобластов к тем клеткам, которые выявляются в крови в норме, т.е. нет промиелоцитов и миелоцитов. Подобное явление получило название *лейкемического провала* (hiatus leucemicus). Отсутствие в крови переходных форм объясняется тем, что лейкозные миелобласты не способны дифференцироваться в указанные клетки, а с другой сто-

роны, очаги нормального кроветворения не “выпускают” в кровь промиелоциты и миелоциты (рис. 108).

Острый лимфобластный лейкоз. Является типичным лейкозом детского возраста. Лейкоз развивается из лимфобласта. Опухолевые клетки утрачивают способность к созреванию. Поэтому для картины крови будут характерны *лимфобласты* (опухолевого происхождения), а также все те клетки, которые должны быть в норме (за счет очагов нормального кроветворения).

Картина красного костного мозга при всех острых лейкозах имеет ряд особенностей. Во-первых, в пунктате костного мозга количество бластных клеток значительно возрастает и превышает 30%. Во-вторых, лейкозные бластные клетки имеют качественные отличия, что является признаком их анаплазии.

26.2.26. Какие существуют виды хронических лейкозов?

Хронические лейкозы развиваются из кроветворных клеток IV класса.

Номенклатура хронических лейкозов основана на том, какой тип клеток составляет преимущественное большинство в популяции лейкозных клеток. Название лейкоза указывает на росток кроветворения, который оказался пораженным.

Выделяют *хронический миелоцитарный лейкоз* (хронический миелолейкоз), *хронический лимфоцитарный лейкоз* (хронический лимфолейкоз), *хронический моноцитарный лейкоз*, *хронический эритромиелоз*. При этом поражаются соответственно гранулоцитарный, лимфоцитарный, моноцитарный и эритроидный ростки крови.

26.2.27. Дайте характеристику картины крови при хронических лейкозах.

Для *хронических лейкозов* чаще всего характерны лейкемический и сублейкемический варианты течения.

Рассмотрим два наиболее часто встречающихся вида хронических лейкозов: хронический миелоцитарный и хронический лимфоцитарный.

Хронический миелоцитарный лейкоз. Наиболее вероятным источником развития этого лейкоза являются *миелобласты* (иногда могут быть промиелоциты и миелоциты). Поскольку лейкоз хронический, то это означает, что лейкозные миелобласты сохраняют способность к дифференцировке в последующие формы. Поэтому из лейкозной ткани красного костного мозга в кровь в большом количестве выходят все клетки, которые происходят от миелобластов, а именно промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты.

В красном костном мозге преобладают клеточные элементы миелоидного ряда. Жировая ткань полностью вытесняется кроветворной (рис. 109; см. форзац).

Хронический лимфоцитарный лейкоз. Источником его развития являются *лимфобласты*, которые сохранили способность дифференцироваться в последующие формы — пролимфоциты и лимфоциты.

Поэтому основная масса лейкозных клеток крови представлена лимфоцитами. Их количество в лейкоцитарной формуле составляет 80–90%. Кроме лейкозных лимфоцитов в крови могут обнаруживаться пролимфоциты и единичные лимфобласты. Характерным является появление так называемых теней Гумпрехта — полуразрушенных ядер лимфоцитов, которые возникают как артефакт при приготовлении мазков крови.

Лимфоциты лейкозного клона (В-лимфоциты) могут продуцировать иммуноглобулины одной специфичности (моноклональные), однако при этом подавляется антителообразование другими нормальными клонами В-лимфоцитов и постепенно развивается иммунологическая недостаточность.

В красном костном мозге отмечается почти тотальное замещение кроветворной ткани лимфоцитами (рис. 110; см. форзац).

26.2.28. Дайте сравнительную характеристику картины крови при остром миелобластном и хроническом миелоцитарном лейкозах.

1. При остром миелобластном лейкозе опухолевые клетки представлены лейкозными миелобластами, в то время как при хроническом миелолейкозе основную массу составляют производные лейкозных миелобластов: промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные клетки.

2. При остром миелобластном лейкозе обнаруживается феномен “лейкемического провала”, в то время как при хроническом миелолейкозе его нет, напротив, в крови появляются все переходные формы от миелобласта к сегментоядерным гранулоцитам.

3. Хронический миелолейкоз в отличие от острого миелобластного характеризуется гиперрегенеративным сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

4. Для хронического миелолейкоза характерным является гиперлейкоцитоз, т.е. увеличение содержания лейкоцитов крови свыше $20 \cdot 10^9/\text{л}$. В то же время при остром миелобластном лейкозе количество лейкоцитов в периферической крови либо не меняется, либо уменьшается.

5. При хроническом миелолейкозе часто возникает так называемый

мая базофильно-эозинофильная ассоциация — увеличивается доля базофилов и эозинофилов в периферической крови.

26.2.29. Может ли острый лейкоз с течением времени перейти в хронический, и наоборот, хронический — в острый?

Переход острых лейкозов в хронические невозможен. Такое превращение означало бы, что лейкозные клетки, утратившие способность к созреванию, вновь приобрели это свойство. В настоящее время нет данных о том, что такой поворот событий хотя бы в принципе возможен.

С другой стороны, хронический лейкоз с течением времени может трансформироваться в острый. Это означает, что лейкозные клетки, которые еще сохраняли способность к дифференцировке, это свойство утрачивают. При этом лейкоз из менее злокачественной превращается в более злокачественную форму. Подобное явление по существу отражает опухолевую прогрессию — общее свойство всех злокачественных опухолей.

Гематологическим проявлением перехода хронического лейкоза в острый является так называемый “*бластный криз*”, когда в крови и красном костном мозге резко возрастает количество бластных клеток, а в крови постепенно исчезают переходные формы.

26.2.30. Какие факторы могут быть причиной развития лейкозов?

Причиной лейкозов могут быть все факторы, которые способны вызывать развитие злокачественных опухолей вообще.

К ним относятся: 1) физические факторы (ионизирующая радиация); 2) химические агенты (химические канцерогены); 3) факторы биологического происхождения (онкогенные вирусы).

26.2.31. Какие существуют доказательства того, что ионизирующая радиация может быть причиной лейкозов?

Первые доказательства были получены после изучения последствий атомной бомбардировки японских городов Хиросимы и Нагасаки в 1945 г.

Было показано, что частота лейкозов среди выживших после бомбардировки резко возросла через несколько лет и достигла максимума через 6–7 лет, сохраняясь повышенной через 25 лет.

Установлено, что частота лейкозов зависит от дозы поглощенной радиации. У лиц, находившихся ближе к эпицентру взрыва, частота возникновения лейкозов была выше.

Кроме того, частота лейкозов зависит от вида ионизирующей радиации. После облучения нейтронами рост числа лейкозов был значительно выше, чем после γ -облучения.

Так, на Хиросиму была сброшена бомба, взрыв которой был ис-

точником нейтронов и γ -излучения (урановая бомба), а на Нагасаки сбросили плутониевую бомбу, после взрыва которой выделялось только γ -излучение. В Хиросиме частота лейкозов существенно увеличилась уже при поглощенной дозе 0,5 Гр, в то время как в Нагасаки даже при дозе 1 Гр частота лейкозов не возрастала.

В настоящее время все мы являемся свидетелями и участниками еще одного “эксперимента” — чернобыльского. Полученная в нем информация, безусловно, расширит наши представления о роли ионизирующей радиации и, в частности, радионуклидов в возникновении лейкозов.

26.2.32. Что свидетельствует о роли химических агентов в возникновении лейкозов?

1. Индукция лейкозов у животных (мыши, крысы, куры) с помощью химических канцерогенов (полициклических ароматических углеводородов, нитрозосоединений).

2. Возникновение лейкозов у людей после длительной интоксикации бензолом и его производными, после приема цитостатических средств, использовавшихся с лечебной целью.

26.2.33. Каково значение вирусов в возникновении лейкозов?

В 1908 г. Эллерман и Банг впервые получили лейкоз у кур после введения им бесклеточных фильтратов лейкозных клеток. В 1950 г. Гросс аналогичным образом индуцировал лейкоз у млекопитающих (новорожденных мышей). Эти эксперименты доказали значение вирусов в возникновении лейкозов.

В настоящее время известно много вирусов, способных вызывать трансформацию кроветворных клеток в опухолевые. Их можно разделить на две группы.

I. Онкогенные вирусы животных. Вызывают лейкозы у разных видов животных — птиц, мышей, крыс, кошек, обезьян. Большинство их принадлежит к РНК-содержащим вирусам — *ретровирусам*. В зависимости от характера онкогенного действия их подразделяют на:

а) *остротрансформирующие вирусы* — вызывают развитие опухолей после короткого латентного периода (вирусы острых лейкозов животных). Эти вирусы содержат в своей структуре онкоген;

б) *медленнотрансформирующие вирусы* — вызывают развитие опухолей после длительного латентного периода (вирусы хронических лимфолейкозов). Геном этих вирусов не содержит онкоген.

II. Онкогенные вирусы человека. Сегодня выявлено два таких вируса.

1. *Вirus Эпштейна–Барр* — ДНК-содержащий вирус семейства герпес-вирусов. Вызывает развитие лимфомы Беркитта у детей в возрасте от 2 до 14 лет в некоторых странах Центральной Африки. Лим-

фома Беркитта не является в буквальном смысле слова лейкозом, поскольку протекает без первичного поражения красного костного мозга. Источником этой опухоли являются подчелюстные лимфатические узлы. Опухоль растет очень быстро, увеличиваясь в массе в 2 раза через каждые 2 дня. Через 6–12 недель ребенок погибает.

2. *Вирус Т-клеточной лимфомы — лейкомии человека.* Является ретровирусом, относится к так называемым Т-лимфотропным вирусам (HTLV-вирусам). Вызывает развитие Т-клеточного лейкоза в Японии, странах бассейна Карибского моря, в Южной Америке, на Аляске. По своим свойствам подобен вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающему СПИД.

26.2.34. Какие факты свидетельствуют о роли наследственного фактора в развитии лейкозов?

1. У людей с *хромосомными болезнями* существенно увеличивается частота возникновения лейкозов. Так, у лиц с болезнью Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) частота развития острых лейкозов возрастает в 18–20 раз. Такая же закономерность выявлена и среди больных синдромами Клайнфельтера, Шерешевского–Тернера, Фанкони.

2. Почти при всех видах лейкозов в опухолевых клетках обнаруживаются признаки *хромосомных аберраций*: делеция, транслокация, инверсия. Очень характерным признаком хронического миелолейкоза является появление так называемой “*филадельфийской*” хромосомы (она обнаруживается у 92% больных с данным видом лейкоза). Эта хромосома представляет собой одну из 22-й пары хромосом, у которой произошла делеция приблизительно половины длинного плеча. Очень часто этот фрагмент присоединяется к 9-й хромосоме.

3. Неоднократно в литературе описаны случаи так называемой семейной формы хронических лейкозов.

4. Выведены чистые линии животных (мышей), у которых наблюдается высокая поражаемость спонтанными лейкозами.

26.2.35. Как влияют на возникновение лейкозов иммунные факторы?

Показано, что возникновению лейкозов способствуют состояния иммунологической недостаточности.

Так, при наследственно обусловленных иммунодефицитных состояниях, связанных с поражением В- и Т-лимфоцитов (синдромы Брутона, Луи–Бар, Вискотта–Олдрича), значительно возрастает частота развития острого лимфобластного лейкоза и лимфосарком.

Применение цитостатиков, вызывающих развитие иммунодепрессивного состояния (вторичных иммунодефицитов), сопровождается

увеличением частоты возникновения раковых опухолей в 2,5 раза, а лимфоцитарных опухолей — в 35 раз.

26.2.36. Опишите патогенез лейкозов. Какие стадии развития проходит лейкоз?

Под влиянием онкогенных вирусов, ионизирующей радиации, химических веществ происходит *мутация генов* или *этигенное нарушение* регуляции процесса размножения и созревания кроветворных клеток. При этом в костном мозге образуется клон опухолевых клеток, для которых характерны беспредельный рост и пониженная способность к дифференцировке. Быстрый рост лейкозных клеток приводит к распространению (*метастазированию*) их по всей системе крови, включая кроветворные органы и кровь. В образовавшихся клетках, циркулирующих в крови, обнаруживаются одинаковые хромосомные маркеры. Для хронического миелолейкоза таким маркером служит “филадельфийская” хромосома.

Нестабильность генотипа лейкозных клеток приводит к возникновению мутаций, как спонтанных, так и обусловленных продолжающимся воздействием канцерогенных факторов, в результате чего образуются новые опухолевые клоны.

Таким образом, лейкоз проходит *две стадии* своего развития: 1) *моноклоновую* (относительно более доброкачественную) и 2) *поликлоновую* (злокачественную, терминальную). Переход из одной стадии в другую является показателем опухолевой прогрессии — лейкозные клетки приобретают большую злокачественность. Они становятся морфологически и цитохимически недифференцируемыми, в кроветворных органах и крови увеличивается количество бластных клеток с дегенеративными изменениями ядра и цитоплазмы. Лейкозные клетки распространяются за пределы кроветворных органов, образуя *лейкозные инфильтраты* в самых различных органах. Вследствие отбора уничтожаются клетки тех клонов, на которые действовали иммунная система и гормоны организма, цитостатические средства (химические, гормональные, лучевые). Доминируют клоны опухолевых клеток, наиболее устойчивых к этим воздействиям.

26.2.37. Какими клиническими синдромами могут проявляться лейкозы?

Все многообразие клинических признаков лейкозов можно подразделить на три группы.

I. Гематологические синдромы, связанные с замещением нормальной кроветворной ткани лейкозной и угнетением в связи с этим нормального кроветворения.

1. *Панцитопения* — уменьшение содержания всех форменных элементов крови. Особенно выражена при острых лейкозах.

2. *Анемия*. Основу ее патогенеза составляет нарушение эритропоэза. Однако при некоторых видах лейкозов определенное значение может иметь иммунный гемолиз эритроцитов (например, при хроническом лимфолейкозе) и кровотечения (геморрагический синдром).

3. *Геморрагический синдром*. Обусловлен в основном тромбоцитопенией и лейкозными инфильтрациями в стенке кровеносных сосудов.

4. *Нарушение неспецифической противомикробной защиты*, в связи с чем уменьшается резистентность организма к инфекциям. Основной причиной этого является уменьшение содержания функционально полноценных гранулоцитов.

5. *Иммунологическая недостаточность*. Развивается как следствие лимфопении (при острых лейкозах и хроническом миелолейкозе) или неполноценности лейкозных лимфоцитов (хронический лимфолейкоз).

II. Синдромы, связанные с особенностями функционирования лейкозных клеток.

1. *Лихорадка*. Показано, что только у 7–8% больных лейкозами повышение температуры в начале заболевания связано с инфекцией. В большинстве же случаев лихорадка имеет неинфекционное происхождение.

2. *Интоксикация*. Большое количество лейкозных клеток погибает и освобождает в кровь свое содержимое. Многие компоненты погибших клеток обладают токсическим действием на центральную нервную систему. Отсюда утомляемость, общая слабость, тошнота и др.

3. *Аутоиммунные процессы*. Связаны с изменениями, затрагивающими лимфоцитарный росток крови, а именно с появлением так называемых “запретных” клонов лимфоцитов, с уменьшением количества и функциональной активности Т-супрессоров.

III. Синдромы, связанные с метастазированием лейкозных клеток и развитием лейкозных пролифератов в разных органах и тканях.

1. *Увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки*.

2. *Кожный синдром*. Обусловлен появлением в коже пролифератов лейкозных клеток — лейкоидов.

3. *Язвенно-некротические поражения слизистых оболочек* (язвенно-некротические стоматит, ангина, энтеропатии).

4. *Костно-суставной синдром*, проявляющийся болями в костях и суставах.

5. *Синдром нейролейкоза*. Может проявляться менингеальным синдромом, синдромом повышения внутричерепного давления, разнообразными неврологическими нарушениями: парезами, параличами,

парестезиями. В основе его развития — появление лейкозных пролифератов в оболочках головного и спинного мозга, веществе мозга, нервных стволах, вегетативных ганглиях.

6. *Лейкозный пневмонит*. Лейкозные пролифераты нарушают дыхательную функцию легких — развивается недостаточность внешнего дыхания.

7. *Сердечная недостаточность*. Может быть следствием размножения лейкозных клеток в мышце сердца.

26.3. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

26.3.1. Что такое система гемостаза? Какие существуют механизмы остановки кровотечения?

Система гемостаза — это система, которая обеспечивает, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, с другой, — остановку кровотечения при повреждении кровеносных сосудов.

Существует два механизма гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный.

Сосудисто-тромбоцитарный (первичный, микроциркуляторный) гемостаз обеспечивает остановку кровотечения из сосудов микроциркуляторного русла с диаметром до 100 мкм. Он обусловлен взаимодействием сосудистой стенки с тромбоцитами. Вследствие активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза образуется белый тромбоцитарный тромб. Нарушения этого механизма гемостаза являются причиной почти 80% кровотечений и 95% случаев тромбообразования.

Коагуляционный (вторичный, макроциркуляторный) гемостаз является продолжением сосудисто-тромбоцитарного и развивается на его основе. Коагуляционный гемостаз обеспечивает остановку кровотечений из сосудов, диаметр которых превышает 100 мкм. В результате его активации образуется красный тромб, который состоит из фибрина и форменных элементов крови.

26.3.2. Чем обусловлено участие сосудистой стенки в гемостазе?

Сосудистая стенка принимает участие в реализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, начало которого всегда связано с повреждением эндотелия сосудов. Этот процесс имеет два важных следствия.

I. Активация механизмов гемостаза:

а) *демаскирование коллагена*, в результате чего происходит так называемая контактная активация тромбоцитов и фактора Хагемана (ф.ХII);

б) *освобождение* из поврежденных клеток сосудистой стенки АДФ, который является сильным активатором адгезии и агрегации тромбоцитов;

в) *освобождение тканевого тромбопластина* (ф. III), который инициирует внешний механизм свертывания крови и образование небольшого количества тромбина непосредственно в месте повреждения сосуда;

г) *освобождение фактора Виллебранда* — гликопротеина, образующегося в эндотелиальных клетках и принимающего участие в адгезии тромбоцитов.

II. Уменьшение тромборезистентности сосудистой стенки:

а) *уменьшение образования простагличина* — вещества, являющегося мощным ингибитором агрегации тромбоцитов;

б) *уменьшение образования и секреции антитромбина III* — очень сильного естественного антикоагулянта;

в) *уменьшение способности эндотелия фиксировать* на своей поверхности комплекс гепарин–антитромбин III;

г) *нарушение способности эндотелиальных клеток образовывать и освобождать мощные активаторы фибринолиза.*

26.3.3. Какова роль тромбоцитов в гемостазе?

Тромбоциты участвуют в осуществлении гемостаза благодаря четырем своим функциям.

1. *Ангиотрофическая функция.* Это способность тромбоцитов поддерживать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов. Считают, что тромбоциты являются физиологическими “кормильцами” эндотелия. Эндотелиальные клетки поглощают тромбоциты, из которых освобождаются вещества, необходимые для поддержания структурной целостности и функциональной активности микрососудов.

2. *Вазоконстрикторная функция.* Это способность поддерживать спазм поврежденных сосудов благодаря освобождению из тромбоцитов вазоактивных веществ: адреналина, норадреналина, серотонина.

3. *Адгезивно-агрегационная функция.* Это способность тромбоцитов прилипать к поврежденным участкам сосудистой стенки и склеиваться друг с другом, образуя тромбоцитарную пробку.

4. *Участие в свертывании крови.* Связано с освобождением так называемых тромбоцитарных факторов свертывания крови, в частности, фактора 3, фактора 4, фактора 6 (тромбостенина) и др.

26.3.4. Как осуществляется сосудисто-тромбоцитарный гемостаз?

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз включает следующие процессы (рис. 111):

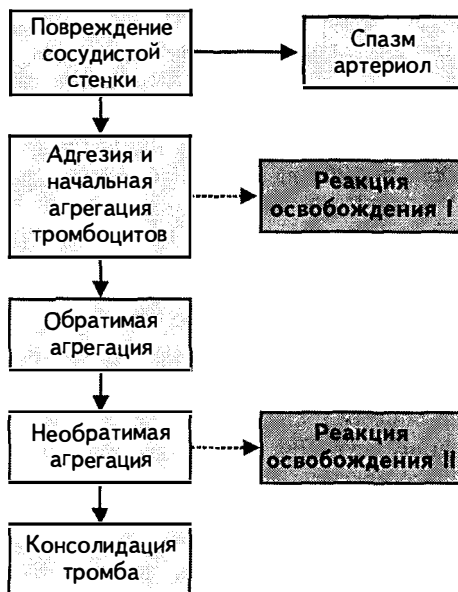


Рис.111. Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

1. *Спазм артериол*. Различают первичный начальный и вторичный отсроченный спазм. Первый возникает сразу же после повреждения сосудистой стенки, продолжается несколько секунд, основной механизм его развития — рефлекторный. Причиной вторичного отсроченного спазма являются биогенные амины, которые освобождаются тромбоцитами, — катехоламины, серотонин.

2. *Адгезия тромбоцитов* — прилипание тромбоцитов к поврежденным участкам сосудистой стенки.

3. *Агрегация тромбоцитов* — набухание и склеивание кровяных пластинок.

4. *Реакция освобождения* — освобождение из тромбоцитов гранул четырех типов.

Различают реакцию освобождения I и реакцию освобождения II. Первая — это реакция раннего освобождения, она осуществляется на этапе начальной агрегации тромбоцитов. Следствием ее является выход гранул I типа (содержат биогенные амины) и гранул II типа (содержат белки, в частности, фактор 4 пластинок, фактор Виллебранда).

Реакция освобождения II — это реакция позднего освобождения, происходит на этапе необратимой агрегации тромбоцитов. При повре-

ждении тромбоцитарных мембран из пластинок выходят гранулы III и IV типов, содержащие лизосомальные ферменты, фактор З.

5. *Консолидация тромба* — его укрепление, в результате чего формируется окончательный тромбоцитарный тромб. Происходит в результате вязкого метаморфоза тромбоцитов и их ретракции под влиянием тромбостенина.

26.3.5. Как происходит адгезия тромбоцитов?

Основной причиной *адгезии тромбоцитов* является обнажение (демаскирование) коллагена вследствие повреждения эндотелия сосудов.

Различают доконтактную и контактную фазы адгезии тромбоцитов.

Во время *доконтактной фазы* в крови еще до контакта с поврежденной стенкой сосуда происходит первичная активация тромбоцитов. Сначала изменяется форма тромбоцитов от дискообразной к сферической (отек). Затем выбрасываются длинные нитеобразные отростки (от 3 до 10 в каждом тромбоците).

Во время *контактной фазы* происходит взаимодействие отростков активированных тромбоцитов с элементами базальной мембраны сосудистой стенки.

При этом имеют значение:

а) непосредственный контакт отростков тромбоцитов с коллагеном;

б) опосредованный контакт тромбоцитов с коллагеном через фактор Виллебранда;

в) реверсия электрического заряда интимы при ее повреждении (заряд меняется с “–” на “+”), в результате чего возможно электростатическое взаимодействие тромбоцитов, имеющих отрицательный поверхностный заряд, со стенкой сосуда;

г) замедление кровотока в поврежденном сосуде.

26.3.6. Какие факторы вызывают агрегацию тромбоцитов? Какова динамика этого процесса?

Причиной *агрегации тромбоцитов* является появление веществ-агрегантов. Они могут быть тромбоцитарного (освобождаются из активированных тромбоцитов) и нетромбоцитарного (выделяются поврежденными клетками, лейкоцитами, образуются в плазме крови) происхождения.

Наибольшее с функциональной точки зрения значение имеют следующие агреганты:

а) *АДФ*. Освобождается из поврежденных клеток сосудистой стенки, гемолизированных эритроцитов, тромбоцитов в процессе их активации;

б) *тромбоксан A_2 и арахидоновая кислота*. Тромбоксан A_2 является продуктом циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты в тромбоцитах;

в) *биогенные амины — адреналин, серотонин*. Их источниками являются плазма крови и тромбоциты;

г) *фактор агрегации тромбоцитов (ФАТ)*. Является веществом липидной природы. Выделяется тканевыми базофилами, базофилами и нейтрофилами крови;

д) *тромбин*. Является мощным агрегантом в дозах, значительно меньших по сравнению с теми, которые вызывают свертывание крови. Такие малые количества тромбина всегда образуются в местах повреждения сосудистой стенки благодаря внешнему механизму свертывания крови за счет выделения тканевого тромбопластина;

е) *тромбоспондин*. Освобождается из активированных тромбоцитов, адсорбируется на их мембране, взаимодействует с белками крови.

Кроме веществ-агрегантов существуют факторы, обладающие антиагрегантными свойствами. К ним, в частности, относятся простациклин, продукты фибринолиза, простациклинозависимый макромолекулярный белок, белковый фактор Барнес-Лиана.

В процессе развития агрегации тромбоцитов различают следующие этапы:

1) *начальная агрегация*. Происходит одновременно с адгезией тромбоцитов. Ее вызывает АДФ нетромбоцитарного происхождения (освобождается из поврежденных клеток сосудистой стенки);

2) *обратимая агрегация*. На этом этапе агрегация может быть прекращена, тромбоциты еще не повреждены. Обратимую агрегацию обуславливают тромбоцитарный АДФ, а также тромбоксан A_2 и арахидоновая кислота;

3) *необратимая агрегация*. В этот период тромбоциты повреждаются и погибают. Считают, что основной причиной необратимой агрегации является локально образующийся тромбин.

26.3.7. Какие механизмы лежат в основе агрегации тромбоцитов?

I. Активация тромбоцитов (рис. 112). Вещества-агреганты увеличивают проницаемость тромбоцитарной мембраны к ионам кальция, в результате чего концентрация последних в цитоплазме кровяных пластинок возрастает. Это вызывает по меньшей мере четыре функционально важных эффекта:

1) *сокращение микрофибрилл*, в результате чего образуются длинные нитеобразные отростки;

2) *усиление гидролиза АТФ*, следствием чего является образование мощного агреганта — АДФ;

3) *выброс гранул тромбоцитов*;

4) *активация фосфолипазы A_2* , что вызывает образование арахидоновой кислоты, а затем и тромбоксана A_2 .

II. Собственно склеивание тромбоцитов.

В этом процессе имеют значение:

а) *образование* между тромбоцитами “мостиков”, состоящих из АДФ и ионов кальция;

б) *белковое склеивание* — образование “мостиков”, состоящих из белков плазмы крови. Эти белки получили название *плазменных кофакторов агрегации*. К ним относятся фибриноген, альбумины, агрегосоны А и В. Все эти белки склеивают тромбоциты благодаря взаимодействию с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов (существует 5 типов таких рецепторов) и тромбоспондином — агрегантом, адсорбированным на тромбоцитарной мембране.

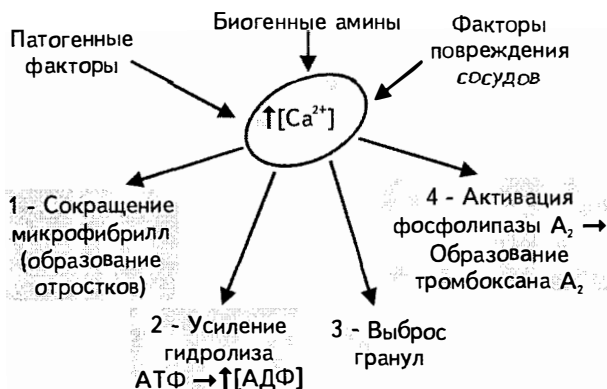


Рис.112. Механизм активации тромбоцитов

26.3.8. Что представляет собой процесс свертывания крови? Какие факторы принимают в нем участие?

Свертывание крови (*коагуляция*) является сложным многоэтапным ферментативным процессом, который в конечном итоге заканчивается образованием *фибринового сгустка*.

Основу процесса свертывания крови составляют *реакции протеолиза*, в которых прямо или косвенно принимают участие 12 факторов свертывания (все они за исключением ф.ІІІ имеют плазменное происхождение) и фактор 3 тромбоцитов.

К факторам свертывания крови относятся: ф. I — фибриноген, ф. II — протромбин, ф. III — тканевой тромбопластин, ф. IV — ионы кальция; ф. V — проакцелерин, ф. VII — проконвертин, ф. VIII — антигемофильный глобулин, ф. IX — фактор Кристмаса, ф. X — фактор Стюарта-Прауэра, ф. XI — плазменный предшественник тромбопластина, ф. XII — фактор Хагемана, ф. XIII — фибринстабилизирующий фактор.

По функциональным свойствам все факторы, принимающие участие в свертывании крови, можно подразделить на следующие группы:

I. Белки-ферменты. Это в основном протеолитические ферменты: ф. II, III, VII, IX, X, XI, XII. Один фактор (ф. XIII) является трансферазой.

Все указанные ферменты содержатся в крови и тканях в неактивной форме. Их активация достигается протеолитическим отщеплением пептидов, закрывающих активный центр ферментов. Такое отщепление происходит при участии активированного предыдущего фактора свертывания (активной протеазы). Таким образом, реакции активации свертывания крови имеют каскадный, цепной характер.

II. Неферментные белки — акцелераторы (белки-ускорители). К ним относятся ф. V и ф. VIII. Эти факторы в сотни раз ускоряют ферментативные реакции свертывания крови. В отличие от ферментов они потребляются в процессе коагуляции крови.

III. Фосфолипидная матрица (микромембрана), на которой происходят упорядоченные реакции свертывания крови. Роль такой матрицы могут выполнять:

- а) фактор 3 тромбоцитов;
- б) фосфолипидные фрагменты мембран поврежденных клеток;
- в) фосфолипидные фрагменты мембран гемолизированных эритроцитов.

IV. Ионы кальция. Их участие в свертывании крови состоит в фиксировании белковых факторов к фосфолипидным матрицам.

V. Субстрат свертывания крови — фибриноген (ф. I).

Большинство факторов свертывания синтезируется в печени. Их разделяют на две группы:

а) витамин К-зависимые: ф. II, VII, IX, X. Витамин К в коферментной форме входит в состав печеночных карбоксилаз, которые принимают участие в образовании указанных факторов;

б) витамин К-независимые: ф. I, V, XI. Их образование не требует витамина К.

26.3.9. Из каких фаз состоит процесс свертывания крови?

Процесс свертывания крови проходит три фазы.

Внешний механизм

Внутренний механизм

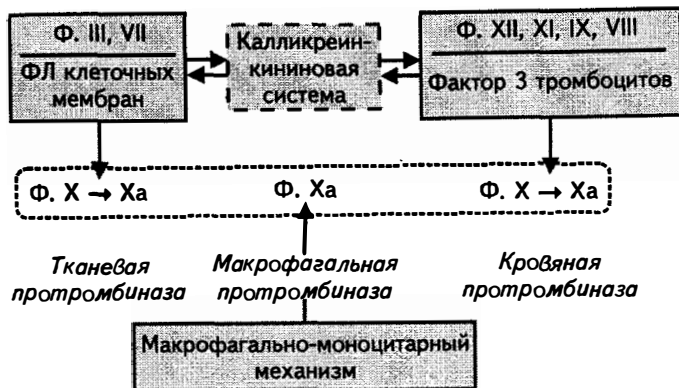


Рис.113. Механизмы активации системы свертывания крови (ФЛ — фосфолипиды)

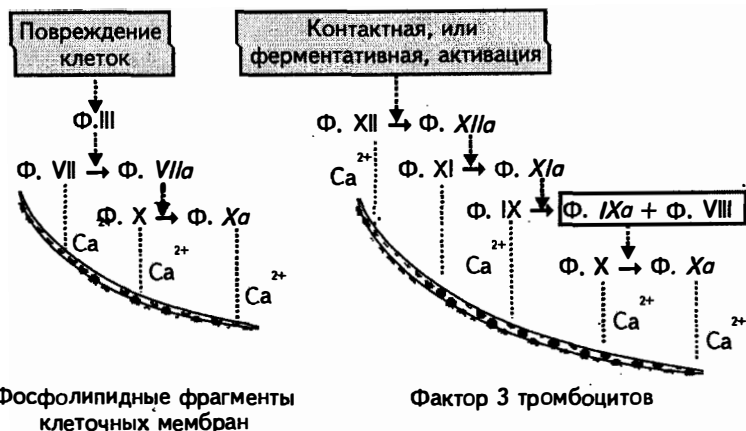


Рис.114. Внешний и внутренний механизмы активации свертывания крови

I фаза — образование протромбиназы. Существует три механизма активации этого процесса (рис. 113):

а) **внешний (тканевой) механизм.** Активируется при повреждении клеток. При этом освобождаются ферменты — тканевой тромбопластин (ф. III) и фосфолипидные фрагменты мембран, которые становятся матрицей, на которой фиксируются факторы свертывания крови. Это очень быстрый механизм активации свертывания. Он обеспечива-

ет свертывание крови вне кровеносных сосудов (при кровоизлияниях в ткани) и локальное образование малых доз тромбина, необходимого для необратимой агрегации тромбоцитов (рис. 114);

б) *внутренний (кровеный) механизм*. Началом его является контактная или ферментативная активация ф.ХII крови. Внутренний механизм свертывания довольно длительный, поэтому первая его фаза по существу определяет время всего процесса коагуляции крови;

в) *макрофагально-моноцитарный механизм*. В отличие от двух предыдущих является механизмом патологической активации свертывания крови. Его вызывает действие на макрофаги эндотоксинов бактерий, иммунных комплексов, комплемента, продуктов распада тканей. При этом из макрофагов освобождается уже активная протромбиназа (ф.Ха). Этот механизм имеет определенное приспособительное значение, поскольку благодаря свертыванию крови ограничивается распространение патогенных факторов в организме.

II фаза — образование тромбина. Происходит при участии активной протромбиназы и ф.V (рис. 115).

III фаза — образование фибрина. Включает ряд последовательных этапов (рис. 116):

а) *образование фибрина-мономера* из фибриногена под действием тромбина;

б) *образование растворимого фибрина-полимера* (фибрина S);

в) *образование нерастворимого фибрина* (фибрина I) под действием активного ф.ХIII.

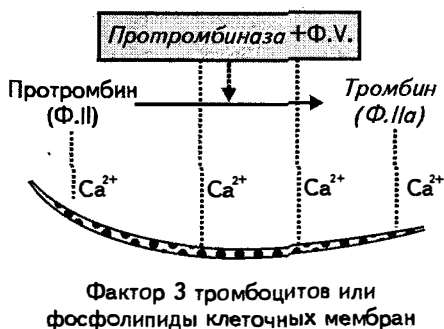


Рис.115. II фаза свертывания крови

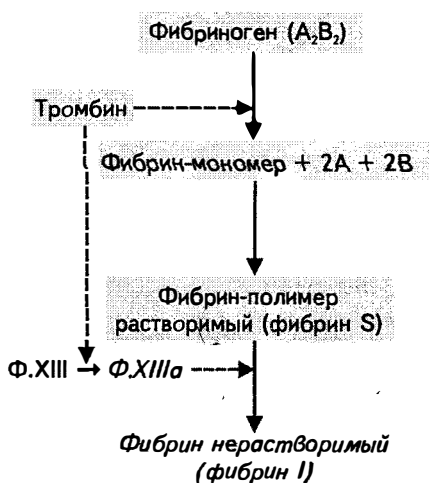


Рис.116. III фаза свертывания крови

26.3.10. Как классифицируют нарушения гемостаза?

Нарушения гемостаза (гемостазиопатии) подразделяют на три группы (рис. 117).

I. Геморрагические гемостазиопатии – *геморрагические диатезы*.

II. Тромбогеморрагические гемостазиопатии – *синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром)*.

III. Тромбофилические гемостазиопатии – *тромбозы и тромбоэмболии*.

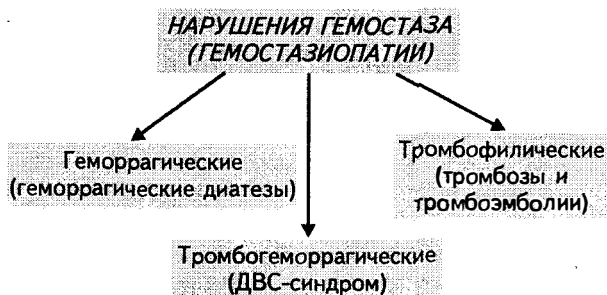


Рис.117. Классификация нарушений гемостаза

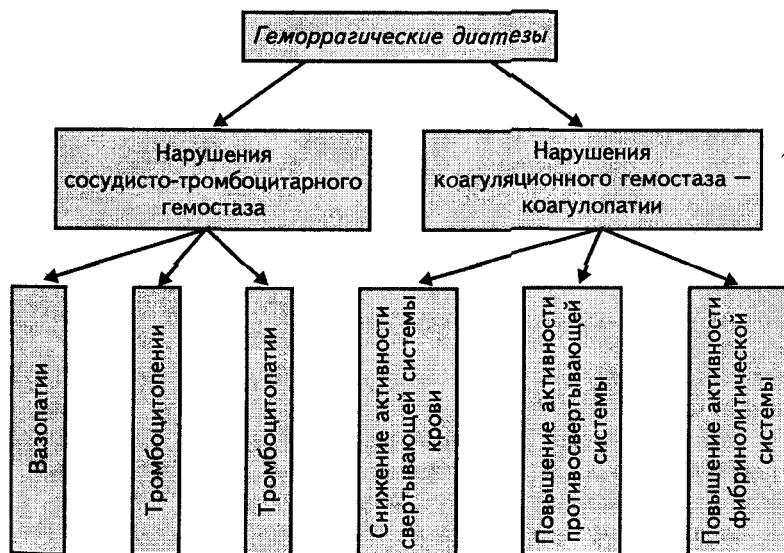


Рис.118. Классификация геморрагических диатезов

26.3.11. Что такое геморрагические диатезы? Как их классифицируют?

Геморрагический диатез — это склонность организма к повторным кровотечениям и кровоизлияниям, возникающим спонтанно или после незначительных травм.

Геморрагические диатезы подразделяют на две большие группы (рис. 118).

I. Нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: а) *вазопатии*; б) *тромбоцитопении*; в) *тромбоцитопатии*.

II. Нарушения коагуляционного гемостаза — *коагулопатии*.

26.3.12. Что такое вазопатии? Как они классифицируются?

Вазопатии — это наследственно обусловленные или приобретенные геморрагические диатезы, возникающие как следствие первичных нарушений сосудистой стенки.

В зависимости от механизма развития вазопатии подразделяют на две группы:

1) *воспалительные вазопатии — васкулиты*;

2) *диспластические вазопатии* — поражения сосудов, связанные с нарушением их соединительной ткани (неполноценность сосудистой стенки).

26.3.13. Каковы этиология и патогенез воспалительных вазопатий?

В зависимости от причин возникновения воспалительные вазопатии подразделяют на:

1) *инфекционные васкулиты*. Являются проявлением целого ряда инфекционных заболеваний (вирусных геморрагических лихорадок, сыпного тифа, сепсиса);

2) *иммунные васкулиты*. Развиваются как следствие иммунокомплексных заболеваний (аллергических реакций III типа по классификации Кумбса и Джелла), например, при системной красной волчанке, узелковом периартериите, геморрагическом васкулите (болезнь Шенляйн-Геноха);

3) *инфекционно-иммунные васкулиты*. Объединяют оба предыдущих механизма.

В патогенезе воспалительных вазопатий ведущая роль принадлежит повреждению эндотелия, которое может быть обусловлено:

а) *цитопатическим действием эндотелиотропных вирусов*;

б) *токсинами микробов*, например *веротоксином*, выделяемым бактериями кишечной группы;

в) *комплексами антиген-антитело и комплекментом*.

Следствием повреждения эндотелия сосудов являются:

- 1) *диapedез эритроцитов*, который клинически проявляется точечными кровоизлияниями (*петехиями*);
- 2) интенсивное *микротромбообразование*, вызывающее нарушения микроциркуляции и питания тканей;
- 3) *тромбоцитопения потребления* (результат образования микротромбов).

26.3.14. Каковы этиология и патогенез диспластических вазопатий?

В основе *диспластических вазопатий* лежат приобретенные или наследственно обусловленные нарушения соединительной ткани стенки кровеносных сосудов.

Примерами таких нарушений являются:

1. Гиповитаминоз С. Аскорбиновая кислота — необходимый компонент реакции гидроксилирования пролина, в результате которой он превращается в оксипролин. Эта реакция считается одной из ключевых в образовании коллагена. При гиповитаминозе С с учетом сказанного нарушается образование полноценного коллагена (ломкость сосудов, выпадение зубов и т.д.).

2. Телеангиэктазии. Это наследственно обусловленные локальные дефекты соединительной ткани сосудов, обуславливающие истончение их стенки и расширение их просвета. Телеангиэктазии являются источником опасных для жизни кровотечений, особенно при локализации во внутренних органах.

3. Гемангиомы. Это сосудистые опухоли, которые часто кровоточат.

4. Синдром Элерса-Данло. Его основу составляют генетически обусловленные дефекты коллагена.

В патогенезе диспластических вазопатий имеют значение:

- 1) *истончение стенок микрососудов* и расширение их просвета;
- 2) *неполноценный локальный гемостаз*. Из-за недостаточного количества или неполноценности коллагена в субэндотелии сосудов нарушается адгезия тромбоцитов;
- 3) *легкая ранимость сосудов*.

26.3.15. Что такое тромбоцитопения? Какие механизмы могут лежать в основе развития тромбоцитопений?

Тромбоцитопения — это уменьшение содержания тромбоцитов в единице объема периферической крови ниже $150 \cdot 10^9/\text{л}$.

По мнению многих авторов, геморрагические проявления тромбоцитопении появляются при уменьшении количества тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$.

По происхождению тромбоцитопении могут быть *наследственно обусловленными* и *приобретенными*.

По механизму развития выделяют следующие виды тромбоцитопений.

I. Тромбоцитопении, связанные с нарушениями образования тромбоцитов:

а) *миелотоксические тромбоцитопении* — возникают вследствие повреждения кроветворных клеток. Очень часто сочетаются с анемией и лейкопенией. Причинами их развития являются те же факторы, которые вызывают развитие гипопластической анемии;

б) *дефицитные тромбоцитопении* — обусловлены недостаточностью витамина В₁₂ или фолиевой кислоты;

в) *дисрегуляторные тромбоцитопении* — связаны с нарушением образования *тромбоцитопоэтинов* — веществ, стимулирующих образование тромбоцитов;

г) *тромбоцитопении*, связанные с *уменьшением плацдарма кроветворения*, — развиваются при лейкозах и метастазах злокачественных опухолей.

II. Тромбоцитопении, связанные с усиленным разрушением тромбоцитов. Причиной такого разрушения могут быть:

а) *иммунное повреждение*, обусловленное антитромбоцитарными антителами на собственные компоненты кровяных пластинок или на лекарственные препараты, адсорбированные на тромбоцитах. Аутоиммунное повреждение считают наиболее вероятным механизмом развития так называемой *идиопатической тромбоцитопенической пурпур* (болезни Верльгофа);

б) *гиперспленизм* — гиперфункция селезенки, сопровождающаяся часто *спленомегалией*. В результате повышения фагоцитарной активности макрофагов происходит интенсивное разрушение всех форменных элементов крови, в том числе и тромбоцитов;

в) *механическое повреждение* тромбоцитов. Часто возникает при гемангиомах и наложении искусственных клапанов сердца;

г) *приобретенные мембранопатии* (гемолитическая анемия Маркиафавы-Микели). Соматические мутации кроветворных клеток приводят к образованию пулов клеток (эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов) с дефектами мембраны. В результате увеличивается чувствительность таких клеток к действию комплемента и происходит их разрушение.

III. Тромбоцитопении потребления. Возникают в результате усиленного использования тромбоцитов на образование тромбов (болезнь Шенляйн-Геноха, болезнь Мошковича, ДВС-синдром).

26.3.16. Каков патогенез нарушений гемостаза в условиях тромбоцитопений?

В патогенезе геморрагического синдрома при тромбоцитопениях имеют значение:

1) *нарушения ангиотрофической функции тромбоцитов*, в результате чего возникают дистрофические изменения в эндотелии и увеличивается ломкость микрососудов. Это ведет к увеличению ранимости сосудов, диapedезу эритроцитов, кровоизлияниям. Последние проявляются петехиями на коже, кровотечениями из десен и носа, кровоизлияниями в головной мозг и сетчатку глаза;

2) *нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов*. Это вызывает нарушения формирования тромбоцитарного тромба и приводит к увеличению времени кровотечения (проба Дюка);

3) *нарушения вторичного спазма поврежденных артериол*. При тромбоцитопениях выделяется мало биогенных аминов (катехоламинов, серотонина), вызывающих сокращение гладких мышц сосудов;

4) *нарушения свертывания крови*. Обусловлены недостаточным освобождением фактора 3 пластинок и тромбостенина. В результате нарушается I фаза свертывания крови и ретракция сгустка.

26.3.17. Что такое тромбоцитопатии? Как их классифицируют?

Тромбоцитопатии — это нарушения функциональных свойств тромбоцитов, их качественная неполноценность. При этом количество тромбоцитов может оставаться в норме.

По происхождению тромбоцитопатии бывают *наследственно обусловленными и приобретенными*.

По характеру качественных дефектов кровяных пластинок тромбоцитопатии подразделяют на *эндо- и экзотромбоцитарные*.

Эндотромбоцитарные тромбоцитопатии обусловлены нарушениями составных частей тромбоцитов и, в свою очередь, подразделяются на *мембранопатии, гранулопатии и ферментопатии*. Мембранопатии возникают при наследственных аномалиях мембранных гликопротеинов, выполняющих функции клеточных рецепторов; при блокаде этих рецепторов аномальными белками плазмы крови (парапротеинами), при повреждении мембраны кровяных пластинок патогенными факторами. Гранулопатии проявляются дефицитом гранул I и II типов. В основе ферментопатий может лежать уменьшение активности ферментов цикла Кребса, гликолиза, нарушение функций АТФ-аз, циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы.

При экзотромбоцитарных тромбоцитопатиях причины нарушения

функций тромбоцитов лежат вне кровяных пластинок. В связи с этим экзотромбоцитарные тромбоцитопатии могут быть:

а) связанными с изменениями плазмы крови (дефицит плазменных белков, являющихся плазменными кофакторами агрегации тромбоцитов);

б) связанными с изменениями в сосудистой стенке (нарушение образования фактора Виллебранда эндотелием сосудов, расстройства внешнего механизма свертывания крови).

В зависимости от сущности нарушений гемостаза выделяют:

1) тромбоцитопатии с первичным нарушением *адгезии тромбоцитов*;

2) тромбоцитопатии с первичными нарушениями *агрегации тромбоцитов*;

3) тромбоцитопатии с первичным нарушением *реакций освобождения содержимого тромбоцитов*;

4) тромбоцитопатии, связанные с дефицитом или уменьшением доступности *фактора 3 тромбоцитов*.

26.3.18. Приведите примеры тромбоцитопатий с разными механизмами нарушений гемостаза.

1. Тромбоцитопатии с первичным нарушением адгезии тромбоцитов:

а) *болезнь Виллебранда — ангиогемофилия*. Обусловлена генетическими нарушениями синтеза фактора Виллебранда эндотелиальными клетками (тип наследования аутосомно-доминантный);

б) *болезнь Бернара-Сулье — макротромбоцитодистрофия*. Причиной является наследственно обусловленный дефект гликопротеинов тромбоцитарной мембраны (GPIIb), взаимодействующих с фактором Виллебранда. При этом тромбоциты приобретают гигантские размеры. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

2. Тромбоцитопатии с первичными нарушениями агрегации тромбоцитов — дизагрегационные. Наиболее часто встречается *тромбастения Гланцмана*, возникающая как следствие дефектов мембранных гликопротеинов I и II типов, принимающих участие в агрегации. При этом адгезия тромбоцитов и освобождение их гранул происходят, а агрегация нет, несмотря на действие таких мощных агрегантов, как АДФ, адреналин, тромбин. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

3. Тромбоцитопатии с первичным нарушением реакций освобождения содержимого тромбоцитов:

а) нарушение дегрануляции тромбоцитов — *“парез реакции освобождения”*. Возникает, в частности, при нарушении образования тромбосана A_2 при действии *ацетилсалициловой кислоты*. Показано, что

одноразовый прием аспирина необратимо увеличивает время освобождения гранул с 3,5 до 6 сут, пока не появятся новые тромбоциты;

б) недостаточность накопления и сохранения содержимого гранул тромбоцитов. Возникает, как правило, при генетически обусловленных нарушениях.

Расстройства реакций освобождения гранул вызывают нарушения второй волны агрегации тромбоцитов. Начальная агрегация кровяных пластинок заканчивается их дезагрегацией.

4. Тромбоцитопатии, связанные с дефицитом или уменьшением доступности фактора 3 пластинок. В их основе могут лежать или генетически обусловленные дефекты структуры этого фактора, или нарушения его освобождения из поврежденных тромбоцитов. При этом нарушается свертывание крови (*коагуляционный гемостаз*). Адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов не меняются.

26.3.19. Чем могут быть обусловлены нарушения коагуляционного гемостаза — коагулопатии?

Коагулопатии могут быть вызваны:

- 1) уменьшением активности *свертывающей системы крови*;
- 2) повышением активности *противосвертывающей системы*;
- 3) увеличением активности *фибринолитической системы*.

26.3.20. Что может быть причиной непосредственного нарушения I фазы свертывания крови?

В зависимости от характера нарушений I фазы свертывания крови выделяют три группы расстройств.

I. Изолированные нарушения внешнего механизма активации свертывания. Возникают при *дефиците ф.VII — гипопроконвертинемии*. Этот дефицит может быть наследственно обусловленным (тип наследования аутосомно-рецессивный) или приобретенным (гиповитаминоз К, поражения печени).

II. Изолированные нарушения внутреннего механизма активации свертывания:

а) *дефицит ф.VIII — гемофилия А*. Чаще всего возникает как генетический дефект коагулянтной части ф.VIII (тип наследования сцепленный с X-хромосомой). Возможно образование аутоантител против белковых компонентов этого фактора свертывания;

б) *дефицит ф.IX — гемофилия В*. Причиной развития являются наследственная патология (тип наследования сцепленный с X-хромосомой), дефицит витамина К или поражения печени, антитела против ф.IX;

в) *дефицит ф.XI — гемофилия С*. Возникает при генетических на-

рушениях (тип наследования аутосомно-рецессивный) или поражениях печени;

г) *дефицит ф.ХП*. Очень редко встречающаяся наследственная патология. Благодаря калликреин-кининовой системе этот дефект хорошо компенсируется, поскольку запуск внутреннего механизма свертывания происходит через внешний;

д) *дефицит ф.З тромбоцитов*. Является следствием тромбоцитопении или определенных видов тромбоцитопатий.

III. Сочетанные нарушения внешнего и внутреннего механизмов свертывания. Развиваются при *дефиците ф.Х*, который может быть наследственно обусловлен (тип наследования аутосомно-рецессивный) или приобретенным (гиповитаминоз К, поражения печени).

26.3.21. Что может быть причиной непосредственного нарушения II фазы свертывания крови?

1. *Дефицит ф.П — гипопротромбинемия*. Чаще всего имеет приобретенный характер и развивается вследствие гиповитаминоза К или поражений печени.

2. *Дефицит ф.У — парагемофилия*. Нарушение образования протакцелерина может быть обусловлено поражениями печени или аутоантителами против ф.У.

26.3.22. Что может быть причиной непосредственного нарушения III фазы свертывания крови?

1. **Дефицит фибриногена:**

а) *афибриногенемия* — полное отсутствие фибриногена (наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования);

б) *гипофибриногенемия* — уменьшение синтеза фибриногена в печени при ее поражениях.

2. **Дисфибриногенемии** — качественные нарушения фибриногена. Развиваются как следствие генетических дефектов (тип наследования аутосомно-доминантный). Проявляются образованием аномального фибрина.

3. **Нарушения полимеризации фибрина**. Развиваются в результате образования комплексов фибриногена с фибрином-мономером и промежуточными продуктами, от которых еще полностью не отщепились пептиды А и В. При этом образуется так называемый “заблокированный” фибриноген (“тромбинрезистентный фибриноген”), который не поддается действию тромбина.

4. **Дефицит ф.ХIII**. Возникает как следствие наследственных нарушений (тип наследования аутосомно-рецессивный). Проявляется нарушениями превращения растворимого фибрина (фибрина S) в нерастворимый (фибрин I).

26.3.23. Какие антикоагулянты составляют противосвертывающую систему крови?

I. Первичные антикоагулянты. Постоянно синтезируются в организме и поэтому всегда содержатся в плазме крови. К ним относятся:

1) *антитромбин III* — основной универсальный антикоагулянт, являющийся *ингибитором протеаз*. Синтезируется эндотелием сосудов. Угнетает активность всех протеолитических ферментов крови, в том числе тромбина, калликреина, плазмина, ф.XIIa, ф.XIa, ф.Xa, ф.IXa, ф.VIIa;

2) *гепарин (антитромбин II)* — гликозамингликан, освобождающийся тканевыми базофилами и базофилами крови при их дегрануляции. Антикоагулянтными свойствами обладает не сам гепарин, а комплекс гепарина с антитромбином III. Благодаря гепарину антитромбин III фиксируется на поверхности эндотелия сосудов, где его антикоагулянтные свойства во много раз возрастают;

3) α_1 -*антитрипсин*, α_2 -*макроглобулин*, *ингибитор C1-компонента комплемента* — все они являются неспецифическими ингибиторами протеаз, в том числе и факторов свертывания крови.

II. Вторичные антикоагулянты. В плазме крови в норме не содержатся. Образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза. К ним относятся:

1) *антитромбин I* — *фибрин*, который адсорбирует и таким образом инактивирует большое количество тромбина;

2) *продукты фибринолиза*. Препятствуют процессам полимеризации фибрина и образованию фибриновых структур.

26.3.24. Чем может быть обусловлено повышение активности противосвертывающей системы крови?

Повышение активности противосвертывающей системы крови закономерно возникает при:

1) *увеличении содержания гепарина в крови — гипергепаринемии*. Это может быть обусловлено усиленной дегрануляцией тканевых базофилов и базофилов крови, в частности, при аллергических реакциях I типа по классификации Кумбса и Джелла, разрушением базофильных лейкоцитов при лейкозах, введением гепарина извне;

2) *появлением "патологических" антикоагулянтов*, к которым относятся *антитромбин V*, нарушающий полимеризацию фибрина-мономера; *"волчаночный" антикоагулянт*, нарушающий образование протромбиназного комплекса; *парапротеины*, расстраивающие полимеризацию фибрина.

26.3.25. Что входит в понятие “фибринолитическая система”?

Фибринолитическая система — это система, которая обеспечивает лизис (протеолиз) фибрина в кровеносном русле. Таким образом она принимает участие в поддержании жидкого состояния крови и в восстановлении кровообращения в тромбированных сосудах.

В состав системы фибринолиза входят (рис. 119):

1) *плазминоген* (профибринолизин) — неактивный *протеолитический фермент*, который всегда содержится в плазме крови;

2) *плазмин* (фибринолизин) — активная форма плазминогена. Образуется в результате действия активных протеаз на плазминоген и отщепления от его молекулы пептида, “закрывающего” активный центр;

3) *активаторы фибринолиза* — большая группа веществ, которые либо сами являются протеазами и способны превращать плазминоген в плазмин, либо вызывают появление таких протеаз;

4) *ингибиторы фибринолиза*. К ним относятся ингибиторы протеаз, среди которых наибольшее значение имеет α_2 -антиплазмин.

Различают внутренний и внешний механизмы активации фибринолиза.

Внутренний механизм обусловлен активацией фактора XII свертывания крови и образованием калликреина, которые вызывают появление в крови большого количества активаторов фибринолиза.

Внешний механизм связан с поступлением в кровь готовых активаторов фибринолиза: эндотелиального, тканевого, почечного (урокиназа), бактериального (стрептокиназа).

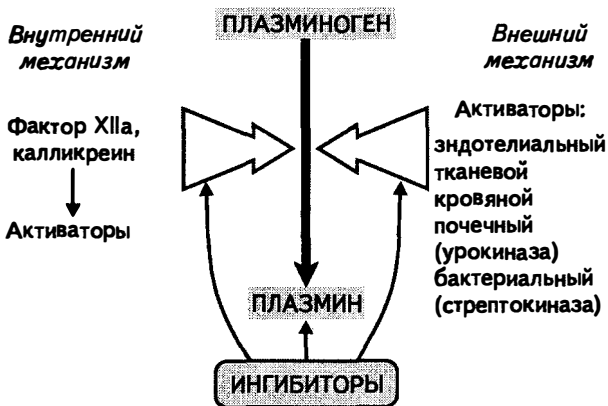


Рис.119. Схема фибринолиза

26.3.26. Какие факторы вызывают повышение активности фибринолитической системы крови?

1. **Усиленное образование и поступление в кровь активаторов фибринолиза.** Происходит при обширных повреждениях тканей: большие травмы, повреждение клеток токсинами, операционные вмешательства, лейкозы и др.

2. **Уменьшение содержания в крови ингибиторов протеолиза.** Имеет место при недостаточном их образовании или усиленном использовании.

26.3.27. Какими клиническими признаками проявляются нарушения коагуляционного гемостаза?

В отличие от нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза для **коагулопатий** характерны не капиллярные (точечные) кровотечения, а кровотечения из более крупных сосудов — артерий и вен.

Такие кровотечения клинически проявляются:

а) **гематомами** — крупными кровоизлияниями в мышцы, под кожу, в полость суставов (гемартрозы);

б) **длительными кровотечениями** после операционных вмешательств (удаление зуба и др).

26.3.28. Что такое ДВС-синдром?

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (**ДВС-синдром**) — это генерализованное свертывание крови внутри сосудов, которое вызывает образование большого количества микросгустков и агрегатов клеток, нарушающих микроциркуляцию в органах и тканях.

Этот синдром часто характеризуют как катастрофу для организма.

26.3.29. Что может быть причиной ДВС-синдрома?

В зависимости от причин развития выделяют следующие разновидности **ДВС-синдрома**:

1) **инфекционно-септический** (развивается при сепсисе);

2) **посттравматический** (при краш-синдроме, ожоговой болезни, множественных переломах костей);

3) **шокогенный** (при всех видах шока);

4) **хирургический** (после операций с большой травматизацией тканей);

5) **акушерский** (при преждевременном отслоении плаценты, поступлении в кровь околоплодных вод);

6) **токсигенный** (после укуса змеи);

7) **опухолевый** (при злокачественном опухолевом росте);

8) **аллергический** (при иммунном повреждении тканей) и др.

26.3.30. Что является патогенетической основой развития ДВС-синдрома?

В основе патогенеза ДВС-синдрома лежит так называемый “гуморальный протеазный взрыв”, т.е. одновременная активация всех протеолитических ферментов плазмы крови, входящих в состав четырех внеклеточных биохимических систем (рис. 120):

- а) свертывающей системы;
- б) фибринолитической системы;
- в) калликреин-кининовой системы;
- г) системы комплемента.

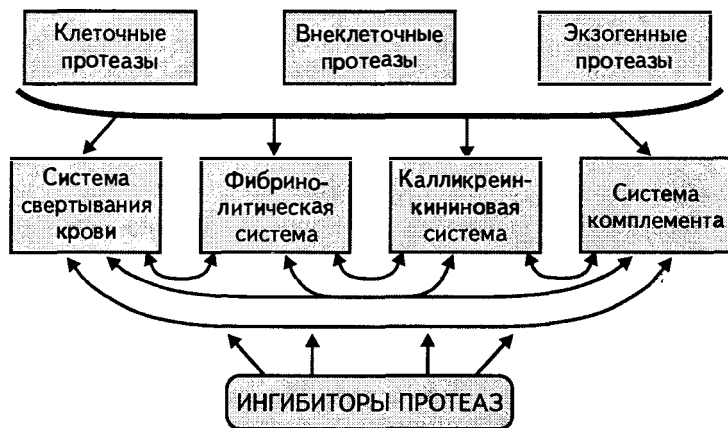


Рис.120. “Гуморальный протеазный взрыв”

Основной принцип активации внеклеточных протеаз — отщепление пептидов, закрывающих их активный центр. Образование активных протеолитических ферментов крови имеет свои особенности:

а) возможна *самоактивация ферментов* — активный фермент, воздействуя на неактивную форму, переводит ее в активную;

б) одни активные протеазы способны активировать другие (*перекрестная активация*);

в) *цепной характер активации*. Теоретически появление даже одной молекулы активной протеазы может вызвать активацию всех имеющихся протеаз крови.

Однако в норме реакции активации протеолитических ферментов имеют ограниченный характер, что объясняется существованием большой группы ингибиторов протеаз.

При патологии, когда в кровь поступают большие количества активных протеаз, мощность существующих ингибиторов может оказать-

ся недостаточной. Вот тогда и проявит себя цепной характер активации протеолитических систем плазмы крови. Такая активация приобретает генерализованный характер, вовлекает все протеазы крови — происходит “гуморальный протеазный взрыв”.

26.3.31. Назовите основные источники поступления в кровь активных протеаз при ДВС-синдроме.

Существует три основных источника поступления протеаз в кровь.

I. *Поврежденные клетки.* Имеет значение острое повреждение большого количества клеток, из которых во внеклеточное пространство и кровь поступают *лизосомальные протеазы, тканевой тромбопластин*.

Воспаление как местный процесс, возникающий при повреждении клеток, ограничивает поступление продуктов распада в кровь, локализуя таким образом повреждение и предупреждая развитие ДВС-синдрома.

II. *Поступление в кровь большого количества внеклеточных протеаз*, например трипсина при остром панкреатите, ферментов, содержащихся в околоплодных водах.

III. *Экзогенные протеазы.* Их источниками могут быть бактериальные клетки при сепсисе, змеиный яд и др.

26.3.32. Как разворачивается патогенез ДВС-синдрома?

В патогенезе ДВС-синдрома различают две фазы.

I фаза — фаза гиперкоагуляции и агрегации тромбоцитов. Основу этой фазы составляет генерализованная активация системы свертывания крови, т.е. образование тромбина (*тромбинемия*), что приводит к образованию фибрина и агрегатов тромбоцитов.

Существует три механизма запуска этой фазы:

1) *ферментативный* механизм — поступление в кровь большого количества активных протеаз и тканевого тромбопластина;

2) *контактный* механизм — активация ф.ХІІ при контакте его с чужеродными поверхностями (экстракорпоральное кровообращение, гемодиализ, искусственные клапаны сердца);

3) *тромбоцитарный* механизм — первичная активация агрегации тромбоцитов при генерализованном повреждении эндотелия сосудов, нарушениях реологических свойств крови, остром внутрисосудистом гемолизе эритроцитов.

В результате реализации указанных механизмов образуется большое количество микросгустков и агрегатов клеток, что приводит к расстройствам микроциркуляции, развитию *сладж-синдрома* (см. разд.13).

Все это ведет к появлению таких клинических проявлений, как гипоксия, ацидоз, интоксикация продуктами распада, острая недостаточность внешнего дыхания (микрогустками закупориваются капилляры легких), острая почечная недостаточность (забиваются капилляры клубочков), нарушения мозгового кровообращения.

II фаза — фаза гипокоагуляции (геморрагический синдром). Эта фаза развивается как следствие истощения механизмов сосудистотромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

В ее возникновении имеют значение:

а) уменьшение активности свертывающей системы (потребление факторов I, V, VIII);

б) активация фибринолитической системы (поступление в кровь большого количества активаторов фибринолиза);

в) повышение антикоагулянтной активности крови за счет образования продуктов фибринолиза;

г) развитие тромбоцитопении потребления;

д) повышение проницаемости стенки сосудов (имеет значение образование больших количеств кининов).

Фаза гипокоагуляции клинически проявляется большими трудно-останавливаемыми кровотечениями.

26.3.33. Что такое тромбофильные диатезы? Что может лежать в основе их развития?

Тромбофильные диатезы — это заболевания и синдромы, при которых склонность к образованию тромбов обусловлена первичными нарушениями механизмов гемостаза.

Патогенетическую основу тромбофилий могут составлять:

1) *эндотелиальные механизмы*, обуславливающие уменьшение тромборезистентности стенки сосудов;

2) *тромбоцитарные механизмы*, связанные с увеличением агрегационной способности тромбоцитов;

3) *уменьшение антикоагулянтной активности крови* (уменьшение образования антитромбина III);

4) *снижение активности фибринолитической системы* (уменьшение образования эндотелиального активатора плазминогена, появление мощных ингибиторов плазмина, дефицит плазминогена);

5) *нарушение системы свертывания крови (дисфибриногенемии).*

Клинически тромбофильные диатезы проявляются *тромбозами* и *тромбоэмболиями* венозных и артериальных сосудов в разных органах и тканях.

27.1. Что такое недостаточность кровообращения? Чем она может быть обусловлена?

Недостаточность кровообращения — это состояние, при котором сердечно-сосудистая система не может обеспечить органы и ткани организма необходимым количеством крови. Является наиболее частым проявлением различных нарушений функций системы кровообращения.

Недостаточность кровообращения может быть обусловлена: 1) недостаточностью *сердца*; 2) недостаточностью *кровеносных сосудов*; 3) *сердечно-сосудистой* недостаточностью, т.е. одновременной недостаточностью сердца и сосудов.

27.2. Какие последствия для органов, тканей и организма в целом имеет недостаточность кровообращения?

1. *Нарушения трофического обеспечения* органов и тканей. Развиваются как следствие: а) уменьшение доставки кислорода (*циркуляторная гипоксия*, см. разд.19); б) уменьшение доставки питательных веществ.

2. *Нарушения удаления* из органов и тканей *конечных продуктов обмена веществ*. Следствием этого является развитие: а) *негазового ацидоза*; б) *интоксикации*.

27.3. Что такое недостаточность сердца?

Недостаточность сердца — это патологическое состояние, обусловленное неспособностью сердца обеспечить кровоснабжение органов и тканей в соответствии с их потребностями.

Это состояние, при котором нагрузка на сердце превышает его способность выполнять работу. Оно проявляется тем, что сердце не способно перемещать в артериальное русло всю кровь, которая поступает к нему по венам.

27.4. Как классифицируют недостаточность сердца?

I. В зависимости от клинического течения различают *острую* и *хроническую* недостаточность сердца.

II. По выраженности клинических проявлений недостаточность сердца может быть *скрытой* (компенсированной) и *явной* (декомпенсированной).

III. В зависимости от преимущественного нарушения функции того или иного отдела сердца различают *левожелудочковую*, *правожелудочковую* и *тотальную* недостаточность сердца.

IV. По патогенезу выделяют:

- а) недостаточность сердца *от перегрузки*;
- б) *миокардиальную* недостаточность сердца;
- в) *внемиокардиальную* недостаточность.

27.5. Дайте краткую характеристику разных патогенетических вариантов недостаточности сердца.

I. Недостаточность сердца от перегрузки развивается в результате действия на здоровое сердце больших нагрузок сопротивлением или объемом, т.е. когда увеличивается сопротивление сердечному выбросу или приток крови к определенному отделу сердца. Это бывает при пороках сердца, гипертензии большого или малого круга кровообращения, артериовенозных фистулах или при выполнении очень тяжелой физической работы. При этом к сердцу с нормальной сократительной способностью предъявляются чрезмерные требования.

II. Миокардиальная недостаточность сердца развивается в результате первичного поражения миокарда. Она может быть связана с: а) повреждением проводящей системы сердца (*аритмическая*) и б) повреждением волокон рабочего миокарда (*миокардиопатическая*). Причиной ее развития часто являются инфекции, интоксикация, гипоксия, авитаминозы, нарушения венозного кровообращения, некоторые наследственные дефекты обмена веществ. При этом недостаточность развивается даже при нормальной или пониженной нагрузке на сердце.

III. Внемиокардиальная недостаточность сердца развивается в результате действия причин, не связанных непосредственно с миокардом. Ее возникновение могут обуславливать уменьшение притока крови к сердцу (гиповолемия, коллапс) или препятствия осуществлению диастолы, в результате чего сердце не может принять всю притекающую к нему кровь (накопление экссудата или транссудата в полости перикарда, острая тампонада сердца).

27.6. Какие типы перегрузок сердца могут быть причиной развития его недостаточности?

Выделяют два типа перегрузок сердца.

1. Перегрузка объемом возникает тогда, когда к сердцу или к отдельным его полостям притекает увеличенный объем крови. В этих условиях сердце или его отдел, испытывающий перегрузку, должны перемещать увеличенный объем поступающей крови в артериальную систему. Это достигается увеличением минутного объема сердца в соответствии с возросшим венозным возвратом.

Перегрузку объемом сердце испытывает при:

а) *увеличении венозного возврата крови к сердцу*, в частности при увеличении объема циркулирующей крови (гиперволемия) или увеличении тонуса венозных сосудов (уменьшение емкости венозной системы);

б) *пороках сердца* — недостаточности его клапанов. Так, при недостаточности аортального и митрального клапанов развивается перегрузка левого желудочка, при недостаточности клапана легочной артерии и трехстворчатого клапана — перегрузка правого желудочка.

2. Перегрузка сопротивлением возникает тогда, когда сердце или отдельные его отделы вынуждены выполнять работу против увеличенного сопротивления, которое препятствует перемещению всей крови в артериальную систему. При перегрузке сопротивлением сердце должно сохранить свой минутный объем, несмотря на увеличенное сопротивление изгнанию крови.

Перегрузка сопротивлением развивается при:

а) *увеличении артериального давления* (увеличении периферического сосудистого сопротивления). При гипертензии большого круга кровообращения перегрузку сопротивлением испытывает левый желудочек, а при гипертензии малого круга — правый желудочек;

б) *пороках сердца* — стенозах клапанных отверстий. Так, при стенозе отверстия аорты развивается перегрузка левого желудочка, при стенозе отверстия митрального клапана — левого предсердия, при стенозе отверстия легочной артерии — правого желудочка, при стенозе отверстия трехстворчатого клапана — правого предсердия.

27.7. Какие механизмы могут обеспечивать компенсацию сердца при действии на него увеличенных нагрузок?

При действии на сердце нагрузок объемом и сопротивлением увеличение работы сердца обеспечивается двумя типами компенсаторных механизмов.

I. Срочные механизмы компенсации сердца. К ним относятся:

а) *гетерометрический* механизм;

б) *гомеометрический* механизм;

в) *хроноинотропный* механизм;

г) инотропное действие *катехоламинов*.

II. Механизмы долговременной адаптации сердца — *гипертрофия миокарда*.

27.8. В чем сущность гетерометрического механизма компенсации сердца?

Гетерометрический механизм является одним из срочных механизмов компенсации сердца к действию нагрузок объемом.

Его сущность состоит в увеличении силы сердечных сокращений в условиях поступления к сердцу увеличенного объема крови.

Основу гетерометрического механизма составляет закон *Франка–Старлинга*. Он имеет две формулировки: для отдельных мышечных волокон и для сердца в целом. В первом варианте его сущность выражается положением: *чем больше исходная длина мышечного волокна (в определенных пределах), тем больше сила его сокращений*. Для сердца в целом принята следующая формулировка: *чем больше конечнодиастолический объем желудочков сердца, тем больше их ударный объем*.

Основными проявлениями гетерометрического механизма компенсации являются увеличение конечнодиастолического давления за счет увеличения поступления крови в полости желудочков и увеличение ударного, а следовательно, и минутного объемов сердца за счет увеличения силы сердечных сокращений. Напряжение мышечных волокон миокарда при этом не меняется. Изменяется только их длина, отсюда название механизма — гетерометрический.

27.9. В чем сущность гомеометрического механизма компенсации сердца?

Гомеометрический механизм является срочным механизмом компенсации сердца к действию нагрузок сопротивлением. Его сущность состоит в увеличении силы сердечных сокращений в условиях увеличения сопротивления изгнанию крови.

Сейчас показано, что основу этого механизма, как и гетерометрического, составляет закон *Франка–Старлинга*, т.е. увеличение исходной длины волокон миокарда и связанное с этим увеличение конечнодиастолического давления.

Становление гомеометрического механизма происходит в такой последовательности. При увеличении сопротивления изгнанию крови резко падает ударный объем, вследствие чего увеличивается конечно-систолический объем желудочков. Поскольку поступление крови в желудочки продолжает оставаться прежним, то в следующем цикле сокращений сердца увеличивается конечнодиастолический объем. А это по закону Франка–Старлинга ведет к увеличению силы сокращений сердца.

Для гомеометрического механизма характерны следующие изменения показателей кардиодинамики:

- а) увеличение конечносистолического объема;
- б) увеличение конечнодиастолического объема за счет первичного повышения предыдущего показателя, а не за счет увеличения притока крови, как при гетерометрическом механизме;
- в) ударный, а следовательно, и минутный объемы за счет увели-

чения силы сердечных сокращений остаются на прежнем уровне, несмотря на увеличение сопротивления изгнанию крови.

При гомеометрическом механизме увеличивается напряжение мышечных волокон миокарда, в то время как их длина не меняется. Отсюда название механизма компенсации — гомеометрический.

27.10. Чем характеризуется хроноинотропный механизм компенсации сердца?

Хроноинотропный механизм (феномен “лестницы”, феномен Боудича) является одним из срочных механизмов компенсации сердца к действию повышенных нагрузок. Его сущность состоит в том, что при увеличении частоты сокращений сердца увеличивается сила его сокращений. При этом одновременно уменьшается время расслабления миокарда, что способствует быстрому наполнению желудочков сердца кровью.

В настоящее время считают, что основу хроноинотропного механизма составляет увеличение поступления ионов кальция в саркоплазму кардиомиоцитов во время потенциалов действия, суммарная продолжительность которых при тахикардии возрастает. Повышение концентрации ионов кальция в саркоплазме приводит к увеличению количества образующихся кальций-тропониновых комплексов и, как следствие, к увеличению силы сокращений мышечных волокон.

Для хроноинотропного механизма характерны следующие изменения показателей кардиодинамики:

а) ударный объем увеличивается (при нагрузке объемом) или остается постоянным (при нагрузке сопротивлением). В результате увеличения частоты сердечных сокращений возрастает минутный объем сердца;

б) конечнодиастолический объем уменьшается, если приток крови к сердцу постоянный, или остается без изменений, если приток крови возрастает;

в) конечносистолический объем уменьшается.

27.11. Какова роль катехоламинов в осуществлении механизмов срочной компенсации сердца?

Участие катехоламинов в осуществлении срочной адаптации сердца к повышенным нагрузкам связано со способностью адреналина и норадреналина непосредственно увеличивать силу сердечных сокращений — с *положительным инотропным эффектом*.

Установлено, что под влиянием катехоламинов увеличивается количество Са-каналов сарколеммы, способных открываться во время потенциала действия (катехоламины через цАМФ-опосредованный

механизм вызывают фосфорилирование белков Са-каналов). В результате этих процессов увеличивается поступление ионов кальция в саркоплазму, где повышается их концентрация, и, как следствие, увеличивается сила сокращений кардиомиоцитов, поскольку возрастает количество образующихся кальций-тропониновых комплексов.

Инотропное действие катехоламинов (а не закон Франка-Старлинга) является ведущим механизмом адаптации сердца к физическим нагрузкам. При этом показатели кардиодинамики изменяются следующим образом:

- а) увеличивается ударный объем;
- б) увеличивается минутный объем сердца как за счет увеличения ударного объема, так и за счет увеличения частоты сердечных сокращений (положительный хронотропный эффект катехоламинов);
- в) уменьшается конечнодиастолический объем (при рентгеновском исследовании отмечается уменьшение объема сердца);
- г) уменьшается конечносистолический объем.

27.12. Назовите варианты долговременной адаптации сердца к действию нагрузок.

По Ф.Меерсону, выделяют три варианта долговременной адаптации сердца.

1. Гипертрофия сердца у спортсменов (*“адаптированное” сердце*). Развивается при периодических нагрузках возрастающей интенсивности, т.е. в условиях тренировок. Является сбалансированной гипертрофией, при которой равномерно увеличиваются все составные компоненты сердца. Благодаря такой гипертрофии существенно увеличиваются функциональные резервы сердца.

2. Компенсаторная гипертрофия сердца (*“перееадаптированное” сердце*). Является следствием патологических процессов, затрагивающих сердце. Различают два вида компенсаторной гипертрофии:

- а) гипертрофию от перегрузок (развивается при пороках сердца, артериальной гипертензии);
- б) гипертрофию от повреждения (характерна для атеросклеротических поражений, миокардиопатии).

Развитие компенсаторной гипертрофии сердца характеризуется следующими особенностями:

- 1) патогенный фактор, вызывающий гипертрофию, действует *постоянно*;
- 2) компенсаторная гипертрофия, в отличие от гипертрофии сердца у спортсменов, является *несбалансированной*;
- 3) при компенсаторной гипертрофии со временем развивается *недостаточность сердца*.

3. Атрофия миокарда (“деадаптированное” сердце). Характеризуется уменьшением массы сердца в результате длительной гипокинезии и уменьшения нагрузок на сердце.

27.13. Какие механизмы лежат в основе развития гипертрофии сердца?

При длительном повышении нагрузки на сердце развивается его гиперфункция, которая со временем вызывает структурные изменения в сердце — гипертрофию миокарда.

Наиболее доказательной теорией, объясняющей механизмы перехода гиперфункции сердца в его гипертрофию, является концепция Ф.Меерсона (рис. 121).

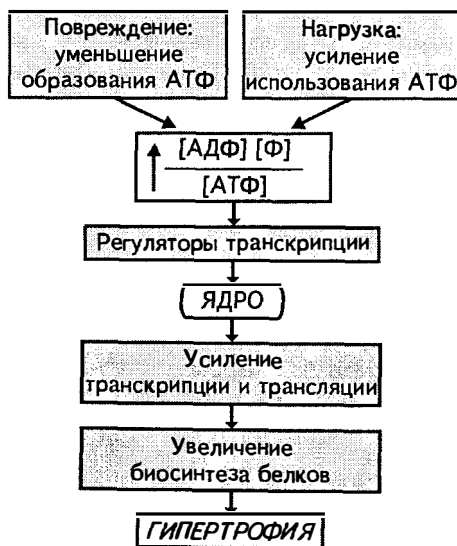


Рис.121. Механизмы компенсаторной гипертрофии миокарда

Согласно этой концепции, главным звеном, связывающим повышение функции клетки с работой ее генетического аппарата, является увеличение *потенциала фосфорилирования* (ПФ):

$$\text{ПФ} = \frac{[АДФ][Ф]}{[АТФ]},$$

где [АДФ], [Ф], [АТФ] — концентрации в цитоплазме клеток соответственно АДФ, неорганического фосфата и АТФ.

ПФ закономерно увеличивается в двух случаях:

а) *при усиленном использовании АТФ*, что всегда наблюдается при увеличении функциональной нагрузки на клетки (при их гиперфункции);

б) *при нарушениях образования АТФ*, что характерно для разного вида повреждений клеток.

Увеличение показателя ПФ вызывает появление в клетках веществ — регуляторов транскрипции, которые, воздействуя на геном клетки, усиливают синтез информационной РНК на матрице генов, кодирующих структуру функционально важных белков клетки, в том числе сократительных белков и ферментов. На роль веществ — регуляторов транскрипции претендует целый ряд метаболитов, среди которых цАМФ, креатин, ионы Mg^{2+} , полиамины (спермин, спермидин) и др.

Таким образом, развитие гипертрофии сердца можно описать такой последовательностью процессов: увеличение нагрузки на сердце (*гиперфункция*) → усиленное использование АТФ, превышающее интенсивность его ресинтеза → увеличение потенциала фосфорилирования → появление или увеличение концентрации в клетках веществ — регуляторов транскрипции → возрастание интенсивности синтеза иРНК и процессов трансляции в рибосомах → усиление биосинтеза структурных, функциональных белков и белков-ферментов → увеличение массы миокарда, его *гипертрофия*.

27.14. Какие стадии выделяют в процессе развития компенсаторной гипертрофии сердца? Дайте их характеристику.

По динамике изменений обмена, структуры и функции миокарда в развитии компенсаторной гипертрофии сердца выделяют три основные стадии (Ф.Меерсон).

1. Аварийная стадия. Развивается непосредственно после повышения нагрузки, характеризуется сочетанием патологических изменений в миокарде (исчезновение гликогена, снижение уровня креатинфосфата, уменьшение содержания внутриклеточного калия и повышение содержания натрия, мобилизация гликолиза, накопление лактата) с мобилизацией резервов миокарда и организма в целом. В этой стадии повышаются нагрузка на единицу мышечной массы, *интенсивность функционирования структур* (ИФС), происходит быстрое, в течение недель, увеличение массы сердца за счет усиленного синтеза белков и утолщения мышечных волокон.

2. Стадия завершившейся гипертрофии и относительно устойчивой гиперфункции. В этой стадии процесс гипертрофии завершен, масса миокарда увеличена на 100–120% и больше не возрастает, ИФС

нормализовалась. Патологические изменения в обмене и структуре миокарда не выявляются, потребление кислорода, образование энергии, содержание макроэргических соединений не отличаются от нормы. Нормализовались гемодинамические нарушения. Гипертрофированное сердце приспособилось к новым условиям нагрузки и в течение длительного времени компенсирует их.

3. Стадия постепенного истощения и прогрессирующего кардиосклероза. Характеризуется глубокими обменными и структурными изменениями, которые исподволь накапливаются в энергообразующих и сократительных элементах клеток миокарда. Часть мышечных волокон гибнет и замещается соединительной тканью, ИФС снова возрастает. Нарушается регуляторный аппарат сердца. Прогрессирующее истощение компенсаторных резервов приводит к возникновению хронической недостаточности сердца, а в дальнейшем — к недостаточности кровообращения.

27.15. Какие особенности гипертрофированного сердца являются предпосылкой развития его декомпенсации?

Гипертрофированное сердце отличается от нормального по ряду обменных, функциональных и структурных признаков, которые, с одной стороны, позволяют ему длительное время преодолевать повышенную нагрузку, с другой, — создают предпосылки для возникновения патологических изменений.

1. Увеличение массы сердца происходит за счет утолщения каждого мышечного волокна, что сопровождается изменением соотношения внутриклеточных структур. Объем клетки при этом увеличивается пропорционально кубу линейных размеров, а поверхность — пропорционально их квадрату, что приводит к *уменьшению клеточной поверхности на единицу массы клетки*. Известно, что через поверхность клетки происходит ее обмен с внеклеточной жидкостью — поглощение кислорода, питательных веществ, выведение продуктов метаболизма, обмен воды и электролитов. В силу перечисленных изменений создаются условия для *ухудшения снабжения мышечного волокна*, особенно его центральных отделов.

2. Клеточная мембрана играет важную роль в проведении возбуждения и сопряжении процессов возбуждения и сокращения, осуществляемом через тубулярную систему и саркоплазматический ретикулум. Поскольку рост этих образований при гипертрофии мышечного волокна также отстает, то создаются предпосылки для *нарушения процессов сокращения и расслабления кардиомиоцитов*: вследствие замедления выхода ионов кальция в саркоплазму ухудшается сокращение, а в результате затруднения обратного транспорта ионов кальция в сар-

коплазматический ретикулум — расслабление, иногда могут возникать локальные контрактуры отдельных кардиомиоцитов.

3. При гипертрофии увеличение объема клетки происходит в большей степени, чем объема ядра. Способность ядра высокодифференцированной клетки к делению резко ограничена. При этом увеличиваются только линейные размеры ядер за счет увеличения числа хромосом, что сопровождается некоторым возрастанием содержания ДНК. А так как роль ядра заключается в обеспечении белкового синтеза, а следовательно, и процессов восстановления внутриклеточных структур, то относительное уменьшение ядра может привести к *нарушению синтеза белков и ухудшению пластического обеспечения клетки*.

4. В процессе развития гипертрофии масса митохондрий вначале увеличивается быстрее, чем масса сократительных белков, создавая условия для достаточного энергетического обеспечения и хорошей компенсации функции сердца. Однако в дальнейшем, по мере усугубления процесса, увеличение массы митохондрий начинает отставать от роста массы цитоплазмы. Митохондрии начинают работать с предельной нагрузкой, в них развиваются деструктивные изменения, снижается эффективность их работы, нарушается окислительное фосфорилирование. Это ведет к *ухудшению энергетического обеспечения гипертрофированной клетки*.

5. Увеличение массы мышечных волокон зачастую не сопровождается адекватным увеличением капиллярной сети, особенно в случаях быстрого развития недостаточности сердца. Крупные венечные артерии также не обладают необходимым приспособительным ростом. Поэтому во время нагрузки *ухудшается сосудистое обеспечение гипертрофированного миокарда*.

6. При развитии гипертрофии миокарда в процесс обязательно вовлекается нервный аппарат сердца. Наблюдается усиленное функционирование внутрисердечных и экстракардиальных нервных элементов. Однако рост нервных окончаний отстает от увеличения массы сократительного миокарда. Происходит истощение нервных клеток, нарушаются трофические влияния, уменьшается содержание норадреналина в миокарде, что ведет к ухудшению его сократительных свойств, затруднению мобилизации его резервов. Следовательно, *нарушается и регуляторное обеспечение сердца*.

7. Гипертрофированное сердце за счет увеличения массы его сократительного и энергообеспечивающего аппарата способно длительное время выполнять значительно большую работу, чем сердце нормальное, сохраняя при этом нормальный метаболизм. Однако способность приспособляться к изменяющейся нагрузке, диапазон адаптационных возможностей у гипертрофированного сердца ограничены.

Уменьшен функциональный резерв. Это делает гипертрофированное сердце в силу указанной выше несбалансированности внутриклеточных и тканевых структур более ранимым при различных неблагоприятных обстоятельствах.

27.16. Чем может быть обусловлено развитие миокардиальной недостаточности сердца?

Миокардиальная недостаточность сердца развивается вследствие первичных поражений миокарда. Поскольку миокард состоит из двух типов мышечных волокон — атипичных, составляющих проводящую систему сердца, и сократительных клеток рабочего миокарда — то развитие недостаточности сердца может быть связано с повреждением как первых, так и вторых. Отсюда, можно выделить два варианта миокардиальной недостаточности сердца:

а) обусловленную поражением проводящей системы сердца — *аритмическую*;

б) обусловленную повреждением рабочего миокарда. Иногда ее называют *миокардиопатической*.

27.17. Что такое аритмии сердца? Как их классифицируют?

Аритмиями сердца называют нарушения частоты, ритма, согласованности и последовательности его сокращений.

Развитие аритмий может быть связано с нарушениями основных функций проводящей системы сердца: автоматизма, возбудимости и проводимости. На этом основана классификация аритмий, согласно которой выделяют:

I. Аритмии, обусловленные нарушениями *автоматизма*.

II. Аритмии, связанные с нарушениями *возбудимости*.

III. Аритмии, обусловленные нарушениями *проводимости*.

IV. Аритмии, связанные с сочетанными нарушениями *возбудимости и проводимости*.

27.18. Какие аритмии сердца могут возникать в результате нарушения функции автоматизма?

Различают две группы аритмий, связанных с нарушением *автоматизма сердца*.

I. Номотопные аритмии. Генерация импульсов к сокращению, как и в норме, происходит в синусно-предсердном узле. К этой группе относятся:

а) *синусная тахикардия* — увеличение частоты сердечных сокращений;

б) *синусная брадикардия* — уменьшение частоты сердечных сокращений;

в) *синусная (дыхательная) аритмия* — изменение частоты сердечных сокращений в разные фазы дыхательного цикла (учащение при вдохе и урежение при выдохе).

II. Гетеротопные аритмии — синдром слабости синусно-предсердного узла. Генерация импульсов к сокращению происходит не в синусно-предсердном узле, а в других структурах проводящей системы, являющихся *водителями ритма II и III порядка*. Синдром развивается в результате уменьшения активности или прекращения деятельности синусно-предсердного узла при повреждении его клеток или первичных функциональных нарушениях. При этом могут развиваться следующие виды патологических ритмов сердца:

а) *предсердный медленный ритм* — водитель ритма находится в структурах левого предсердия, частота сердечных сокращений меньше 70 в 1 мин;

б) *атриовентрикулярный ритм* — источником импульсов являются водители ритма II порядка (верхняя, средняя или нижняя часть атриовентрикулярного узла), частота сердечных сокращений в зависимости от места генерации импульсов уменьшается от 70 до 40 в 1 мин;

в) *идиовентрикулярный желудочковый ритм* — генерация импульсов происходит в водителях ритма III порядка (пучок Гисса или его ножки), частота сокращений сердца меньше 40 в 1 мин.

27.19. Каковы причины и механизмы развития синусной тахи- и брадикардии?

Синусные тахикардия и брадикардия относятся к группе номотопных аритмий, связанных с нарушениями функции автоматизма.

Способность к автоматическому образованию импульсов зависит от клеток, расположенных в проводящей системе сердца (р-клетки), в которых происходит *спонтанная медленная деполяризация* клеточной мембраны в период диастолы (рис. 122). В результате, по достижении определенного критического уровня, возникает потенциал действия. Частота генерации импульсов зависит от максимального диастолического потенциала этих клеток, уровня того критического потенциала на мембране, после которого возникает потенциал действия, и скорости диастолической деполяризации.

Изменение уровня максимального диастолического потенциала, критического потенциала или скорости диастолической деполяризации в ту или другую сторону ведет к изменению частоты генерации импульсов или к появлению других источников импульсации, если эти изменения возникают в иных, способных к возбуждению участках сердца и приводят к появлению в них потенциалов действия. При уменьшении уровня максимального диастолического потенциала кле-

ток синусно-предсердного узла, при приближении к нему порогового критического потенциала или увеличении скорости медленной диастолической деполяризации импульсы генерируются чаще, развивается *тахикардия*. Это наблюдается под влиянием повышенной температуры тела, растяжения области синусно-предсердного узла, симпатического медиатора.

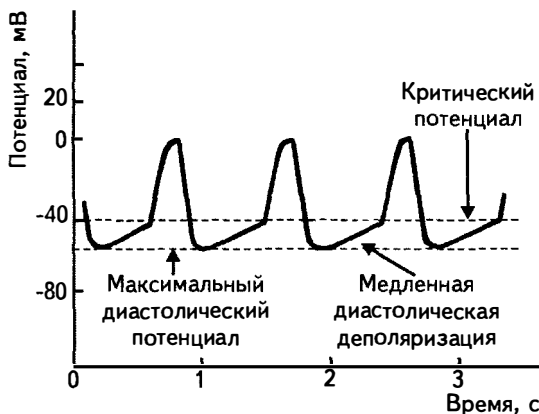


Рис.122. Спонтанная генерация потенциалов действия в клетках синусно-предсердного узла

Наоборот, уменьшение скорости медленной диастолической деполяризации, гиперполяризация в диастоле и отдаление критического порогового потенциала, как это наблюдается при раздражении блуждающего нерва, сопровождаются замедлением генерации импульсов, а следовательно, и сокращений сердца — *брадикардией*. Колебания тонуса блуждающего нерва во время акта дыхания могут вызвать *дыхательную аритмию* (учащение сердцебиения при вдохе, замедление — при выдохе). Дыхательная аритмия в норме бывает у детей, но изредка может наблюдаться и у взрослых.

27.20. Какие аритмии возникают в результате нарушения возбудимости миокарда? Каков механизм их развития?

В основе аритмий, связанных с нарушениями функции возбудимости, лежит появление расположенных вне синусно-предсердного узла так называемых *эктопических очагов возбуждения*, генерирующих внеочередные импульсы к сокращению.

В патологических условиях может проявиться собственный автоматизм нижележащих отделов проводящей системы сердца (потенциальных водителей ритма). Такие условия могут возникнуть при

снижении автоматизма синусно-предсердного узла или при повышении способности к генерации импульсов в других участках миокарда. В этих случаях частота импульсов, генерируемых нормальным водителем ритма, оказывается недостаточной для подавления автоматизма других отделов, что приводит к появлению добавочных импульсов из эктопически расположенных очагов возбуждения.

Другим механизмом, приводящим к появлению эктопических очагов возбуждения, может быть возникновение разности потенциалов между расположенными рядом миоцитами вследствие, например, разновременного окончания реполяризации в них, что может вызвать возбуждение в волокнах, которые уже вышли из фазы рефрактерности. Это явление наблюдается при локальной ишемии миокарда и при отравлении сердечными гликозидами.

Среди аритмий рассматриваемой группы наиболее часто встречаются *экстрасистолия* и *пароксизмальная тахикардия*.

27.21. Что такое экстрасистолия? Назовите виды экстрасистол и их основные электрокардиографические характеристики.

Экстрасистолия — это вид аритмий, обусловленных нарушениями функции возбудимости, который проявляется возникновением внеочередных сокращений сердца или только желудочков. Такие внеочередные сокращения получили название **экстрасистол**.

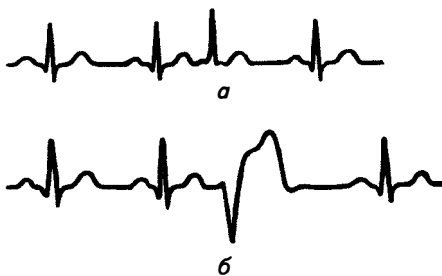


Рис.123. Экстрасистолы:

а — предсердная, *б* — желудочковая

В зависимости от локализации очага, из которого исходит внеочередной импульс, различают несколько видов экстрасистол: синусную (или номотопную), предсердную, предсердно-желудочковую и желудочковую (рис. 123). Поскольку волна возбуждения, возникшая в необычном месте, распространяется в измененном направлении, это отражается на структуре

электрического поля сердца и находит отражение на электрокардиограмме. Каждый вид экстрасистолы имеет свою электрокардиографическую картину, которая позволяет определить место эктопического очага возбуждения.

Синусная экстрасистола возникает вследствие преждевременного возбуждения части клеток синусно-предсердного узла. Электрокардиографически она не отличается от нормального сокращения за исклю-

чением укорочения диастолического интервала Т–Р. Вследствие укорочения диастолы и уменьшения наполнения желудочков пульсовая волна при экстрасистоле уменьшена.

Предсердная экстрасистола наблюдается при наличии очага эктопического возбуждения в различных участках предсердий. Характеризуется искажением формы зубца Р (сниженный, двуфазный, отрицательный) при сохраненном комплексе QRS и некоторым удлинением диастолического интервала после экстрасистолы. Это обусловлено тем, что направляющееся ретроградным путем возбуждение преждевременно разряжает нормальный синусовый импульс, который совпадает с возбуждением желудочков. Следующий предсердный импульс, возникающий через нормальный интервал, оказывается несколько отстоящим во времени от момента окончания возбуждения желудочков — *неполная компенсаторная пауза*.

Предсердно-желудочковая экстрасистола наблюдается при возникновении добавочного импульса в предсердно-желудочковом узле. Волна возбуждения, исходящая из верхней и средней частей узла, распространяется в двух направлениях: в желудочках в нормальном, в предсердиях — в ретроградном. При этом отрицательный зубец Р может накладываться на комплекс QRS. Диастолический интервал после экстрасистолы несколько удлинен. Экстрасистола может сопровождаться также одновременным сокращением предсердий и желудочков. При предсердно-желудочковой экстрасистоле, исходящей из нижней части узла, возникает *компенсаторная пауза*, такая же, как и при желудочковой экстрасистоле.

Для **желудочковой экстрасистолы** характерно наличие *полной компенсаторной паузы* после внеочередного сокращения. Она возникает вследствие того, что возбуждение, охватившее желудочки, не передается через предсердно-желудочковый узел на предсердие, и очередной нормальный импульс возбуждения, идущий из синусно-предсердного узла, не распространяется на желудочки, находящиеся в фазе рефрактерности. Следующее сокращение желудочков возникает только после прихода к ним очередного нормального импульса. Поэтому длительность компенсаторной паузы, вместе с предшествующим ей интервалом, равна длительности двух нормальных диастолических пауз. Однако если сокращения сердца настолько редки, что к моменту прихода очередного нормального импульса желудочки успевают выйти из состояния рефрактерности, то компенсаторной паузы не бывает. Внеочередное сокращение попадает в интервал между двумя нормальными и в этом случае носит название вставочной экстрасистолы. Поскольку волна возбуждения при желудочковой экстрасистоле распространяется по желудочкам как в прямом, так и в ретроград-

ном направлениях, это сопровождается значительным искажением формы комплекса QRS.

27.22. Что такое пароксизмальная тахикардия? Чем она характеризуется?

Пароксизмальная тахикардия — это аритмия, обусловленная нарушениями функции возбудимости, проявляющаяся возникновением группы быстроповторяющихся экстрасистол, полностью подавляющих физиологический ритм.

При пароксизмальной тахикардии нормальный ритм сердца внезапно прерывается приступом сокращений частотой от 140 до 250 ударов в 1 мин. Длительность приступа может быть различной — от нескольких секунд до нескольких минут, после чего он так же внезапно прекращается и устанавливается нормальный ритм.

Чаще всего наблюдается *предсердная форма* пароксизмальной тахикардии. А так как длительность потенциалов действия и продолжительность рефрактерных периодов увеличивается по ходу проводящей системы, то дистально расположенные участки ее не всегда способны воспроизвести частоту импульсации, исходящую из проксимальных отделов. Поэтому большая часть импульсов при предсердной тахикардии не может проводиться предсердно-желудочковым узлом. Поскольку длительность рефрактерных периодов и потенциалы действия в волокнах правой ножки пучка Гисса больше, чем в левой, при *высокой* частоте импульсов чаще нарушается проведение возбуждения к правому желудочку.

27.23. Какие аритмии возникают в результате нарушений функции проводимости миокарда?

Выделяют две группы аритмий, связанных с нарушениями проводимости.

1. Блокады сердца. Это аритмии, обусловленные замедлением или полным прекращением проведения импульсов по проводящей системе.

Причиной блокады может быть повреждение проводящих путей, которое ведет к удлинению рефрактерного периода, ухудшению других функциональных характеристик и сопровождается замедлением или полным прекращением проведения импульса.

Нарушения проводимости могут возникать между синусно-предсердным узлом и предсердиями, внутри предсердий, между предсердиями и желудочками и в одной из ножек пучка Гисса. Поэтому выделяют следующие виды блокад: а) *внутрипредсердную*; б) *предсердно-желудочковую*; в) *внутрижелудочковую*.

2. Ускоренное проведение импульсов — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (см. вопр. 27.1.25).

27.24. Дайте характеристику предсердно-желудочковой блокады сердца.

Предсердно-желудочковая, или поперечная, блокада сердца может быть *полной* и *неполной*. В неполной блокаде сердца различают три степени (рис. 124).

Предсердно-желудочковая блокада I степени характеризуется увеличением времени проведения импульса от предсердий к желудочкам, что сопровождается удлинением интервала P-Q (0,2–0,5 с).

Блокада II степени (периоды Венкебаха) характеризуется прогрессирующим увеличением интервала P-Q до тех пор, пока одно из возбуждений, обычно восьмое-десятое, не проводится. После выпадения сокращения желудочка интервал P-Q восстанавливается, постепенно удлиняясь с каждым сокращением сердца. Считают, что этот феномен связан с прогрессирующим затруднением проведения импульсов через узел.

При *блокаде III степени* наблюдается выпадение каждого второго-третьего сокращения или, наоборот, проводится только каждое второе, третье или четвертое возбуждение предсердий.

При *полной предсердно-желудочковой блокаде* предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга, каждый в своем ритме: предсердия с частотой около 70, желудочки — около 35 сокращений в 1 мин (идиовентрикулярный ритм).

Особое значение имеет момент перехода неполной блокады в полную, когда к желудочкам не поступают импульсы от предсердий. Медленная диастолическая деполяризация в потенциальных водителях ритма возникает только через некоторое время после прекращения поступления импульсов от синусно-предсердного узла. Этот период носит название *преавтоматической паузы*, во время которой наблюдается асистолия желудочков. При этом вследствие прекращения поступления крови к головному мозгу возникает потеря сознания, судороги (*синдром Морганьи-Эдемса-Стокса*). Возможна смерть, но обычно

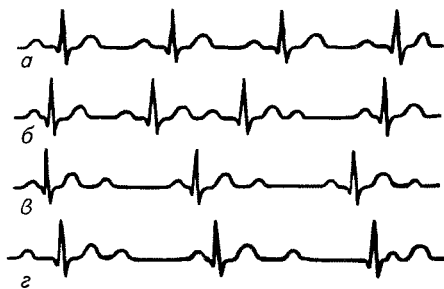


Рис. 124. Предсердно-желудочковая блокада:

а — I степени; б — II степени; в — III степени; г — полная поперечная блокада

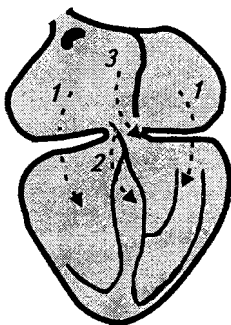
при возобновлении сокращений желудочков указанные явления проходят. Синдром может повторяться многократно.

27.25. Чем может быть обусловлено развитие синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта?

Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта характеризуется ускоренным проведением импульсов от предсердий к желудочкам, в результате чего происходит преждевременное возбуждение последних, развивается тахикардия, уменьшается интервал Р–Q на электрокардиограмме.

Причиной развития этого синдрома считают существование дополнительных путей проведения импульсов. К таким путям относятся (рис. 125):

Рис.125. Дополнительные проводящие пути сердца:
1 – пучок Паладино–Кента; 2 – пучок Махайма; 3 – пучок Джеймса



а) *пучок Паладино–Кента* — видоизмененная миокардиальная ткань, локализованная в зоне атриовентрикулярного кольца. Может существовать два пучка (левый и правый), находящихся соответственно в митральном и трикуспидальном кольцах. Указанные пучки проводят импульсы от предсердий к желудочкам, минуя предсердно-желудочковый узел;

б) *пучок Махайма*. Соединяет верхнюю часть пучка Гисса с желудочками;

в) *пучок Джеймса*. Связывает предсердия с нижней частью предсердно-желудочкового узла или с пучком Гисса.

По дополнительным проводящим путям импульсы проводятся быстрее и достигают желудочков раньше импульсов, которые идут обычным образом через предсердно-желудочковый узел. Это приводит к преждевременной активации части желудочков, другая их часть возбуждается позже импульсами, проходящими через предсердно-желудочковый узел.

27.26. Какие аритмии возникают в результате одновременного нарушения функций возбудимости и проводимости?

1. *Трепетание предсердий* (частота сокращений предсердий — 250–400 в 1 мин).

2. *Мерцание предсердий* (частота импульсов, возникающих в предсердиях, составляет 400–600 в 1 мин).

Трепетание и мерцание предсердий имеют одинаковые причины развития и могут переходить друг в друга. Поэтому эти два вида на-

рушений ритма сердца объединяют одним понятием — *мерцательная аритмия*.

3. *Трепетание желудочков* (частота сокращений желудочков — 150–300 в 1 мин).

4. *Мерцание (фибрилляция) желудочков* (частота импульсов в желудочках — 300–500 в 1 мин, сердце не сокращается).

27.27. Какими признаками проявляется мерцательная аритмия? Каковы механизмы ее развития?

При наличии многочисленных эктопических очагов возбуждения и такого изменения проведения импульса, при котором нарушается скорость его проведения по разным участкам миокарда или происходит распространение импульса только в одном направлении, создается условие для длительной циркуляции волны возбуждения в определенном отделе сердца, возникают расстройства ритма — мерцательная аритмия, которая может проявляться *трепетанием* и *мерцанием предсердий* (рис. 126).



Рис.126. Мерцательная аритмия

При *трепетании предсердий* частота их сокращений достигает 250–400 в 1 мин. При этом вследствие неспособности желудочков воспроизводить высокий

ритм предсердий развивается относительная сердечная блокада; желудочки отвечают сокращением на каждое второе, третье или четвертое сокращение предсердий, так как остальные волны возбуждения попадают в фазу рефрактерности. Сокращение желудочков может возникать раньше, чем наступит достаточное наполнение их кровью, что вызывает тяжелые нарушения кровообращения.

Если количество импульсов в предсердиях достигает 400–600 в 1 мин, говорят о *мерцании*, или *фибрилляции предсердий*. При этом сокращаются лишь отдельные мышечные волокна, а все предсердие находится в состоянии неполного сокращения, его участие в перекачивании крови прекращается. Беспорядочно приходящие к предсердно-желудочковому узлу по отдельным мышечным волокнам предсердия импульсы в большинстве своем неспособны вызвать его возбуждение, так как застают узел в состоянии рефрактерности или не достигают порогового уровня. Поэтому предсердно-желудочковый узел возбуждается нерегулярно, и сокращения желудочков носят случайный характер. Как правило, число сокращений желудочков в 1 мин превышает нормальное. Нередко сокращения желудочков происходят до их наполнения кровью и не сопровождаются пульсовой волной. Поэтому частота пульса оказывается меньше частоты сокращений сердца (*дефицит пульса*).

Чаще всего причиной развития мерцательной аритмии являются: а) стеноз левого атриовентрикулярного отверстия; б) тиреотоксикоз; в) атеросклеротический кардиосклероз.

Наиболее признанной в настоящее время является *теория повторного входа импульсов (re-entry)*, объясняющая механизм развития мерцательной аритмии (рис. 127). В соответствии с этой теорией, трепетание и мерцание возникают как следствие нарушений проводимости, при которых распространение импульсов прекращается только в одном (антеградном) направлении и сохраняется в обратном (ретроградном). При этом создаются условия для постоянного кругового движения импульсов по миокарду. В нормальных условиях волна возбуждения, возникнув в одном месте, распространяется в обе стороны сердечной камеры. Достигнув противоположной стенки, она затухает, встретившись с другой волной, которая оставила за собой зону рефрактерности. Если же вследствие возникновения временного блока или запаздывания прихода возбуждения по некоторым волокнам миокарда возбуждение приходит к месту, которое уже вышло из состояния рефрактерности, то создаются условия для длительной циркуляции раз возникшего импульса.

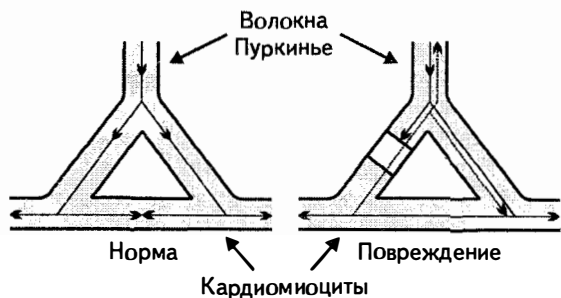


Рис.127. Механизм повторного входа импульсов

27.28. Что такое фибрилляция желудочков? Когда она возникает и чем проявляется?

При некоторых патогенных воздействиях (прохождение электрического тока через сердце, наркоз хлороформом или циклопропаном, закупорка венечных артерий или другие случаи резкой гипоксии, травма сердца, действие токсических доз наперстянки и кальция) возникает фибрилляция желудочков. При этом вследствие хаотического сокращения отдельных мышечных волокон пропульсивная сила сокращений практически отсутствует, кровообращение прекращается, быстро наступает потеря сознания и смерть. К фибрилляции

предрасполагают уменьшение концентрации внутриклеточного калия, ведущее к снижению мембранного потенциала кардиомиоцитов и более легкому возникновению в них деполяризации и возбуждения, а также изменение содержания нервных медиаторов, особенно катехоламинов.

При лечении фибрилляции желудочков наиболее эффективно пропускание через сердце короткого сильного одиночного электрического разряда. При этом происходит одновременная деполяризация всех волокон миокарда и прекращаются асинхронные возбуждения мышечных волокон. В качестве мероприятия, предупреждающего развитие фибрилляции, применяется коррекция солевого состава крови.

27.29. Чем может быть обусловлено развитие нарушений сократительной функции миокарда?

В клетках рабочего миокарда происходят пять процессов, определяющих сократительную функцию сердца. Все они могут нарушаться и составлять основу развития недостаточности сердца.

Расстройства сократительной функции миокарда могут быть обусловлены нарушениями:

- 1) *возбуждения* кардиомиоцитов;
- 2) *электромеханического сопряжения*;
- 3) процессов собственно *сокращения*;
- 4) процессов *расслабления*;
- 5) *энергообеспечения* миокарда.

27.30. Какие факторы влияют на характер потенциала действия и возбудимость кардиомиоцитов? Какими электрофизиологическими признаками проявляются изменения их возбудимости?

Основные характеристики потенциала действия (продолжительность, амплитуда, крутизна нарастания деполяризации) и возбудимость кардиомиоцитов зависят от следующих факторов (рис. 128):

а) *характера электрической импульсации*, которая поступает к кардиомиоцитам по проводящей системе сердца. При аритмиях возможно нарушение основных параметров потенциала действия волокон рабочего миокарда и его возбудимости;

б) *состояния (свойств) сарколеммы кардиомиоцитов*, и прежде всего *ионных каналов*. В настоящее время известны химические агенты, которые способны избирательно нарушать проводимость этих каналов. Это блокаторы Na-каналов, Ca-каналов, K-каналов;

в) *концентрации внеклеточных ионов*, принимающих участие в формировании электрических потенциалов на мембране кардиомиоци-

тов. В условиях *in vivo* наибольшее значение имеет внеклеточная концентрация ионов калия.

Изменения возбудимости волокон миокарда могут проявляться:

1) *изменениями продолжительности потенциалов действия*, а следовательно, и *силы сердечных сокращений*. Уменьшение продолжительности потенциалов действия возникает при увеличении частоты стимуляции, увеличении внеклеточной концентрации ионов калия, при действии ацетилхолина. Увеличение продолжительности потенциала действия характерно для охлаждения;

2) *изменениями продолжительности периодов абсолютной и относительной рефрактерности*, а следовательно, способности воспринимать импульсацию (усваивать ритм). Продолжительность этих периодов зависит от продолжительности потенциалов действия.

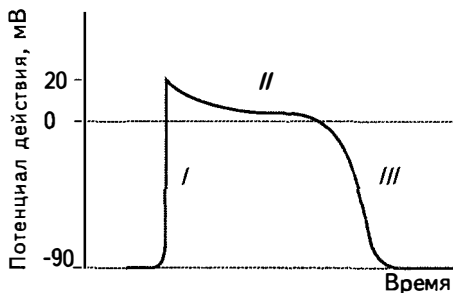


Рис.128. Потенциал действия сократительных клеток миокарда:

I — фаза быстрой деполяризации;
II — фаза медленной реполяризации (фаза "плато");
III — фаза быстрой реполяризации

27.31. Как влияют изменения внеклеточной концентрации ионов калия на возбудимость миокарда?

Внеклеточная концентрация ионов калия влияет на возбудимость миокарда через уровень *потенциала покоя* кардиомиоцитов.

Увеличение концентрации ионов калия — гиперкалиемия вызывает деполяризацию мембраны мышечных волокон. При этом характер изменений возбудимости миокарда зависит от уровня гиперкалиемии. Выделяют следующие диапазоны концентраций ионов калия, для которых характерны определенные картины нарушений:

1) *от 4 до 8 ммоль/л*. Происходит незначительная деполяризация, мембранный потенциал падает от -90 мВ до -80 мВ. При этом состояние *Na*-каналов сорколеммы существенно не меняется. Вследствие того, что величина мембранного потенциала приближается к критическому уровню деполяризации, возбудимость мышечных волокон и скорость проведения импульсов возрастают;

2) *от 8 до 35 ммоль/л*. Мембранный потенциал падает от -80 мВ до -40 мВ. При таком уровне деполяризации значительно уменьшает-

ся проводимость быстрых потенциалзависимых Na-каналов (период относительной рефрактерности). Следствием является уменьшение возбудимости и проводимости, а также изменения характера потенциалов действия (уменьшение продолжительности, амплитуды, крутизны);

3) *свыше 35 ммоль/л*. Мембранный потенциал становится меньше –40 мВ. При этом все быстрые потенциалзависимые Na-каналы пребывают в состоянии инактивации (абсолютная рефрактерность) — происходит *остановка сердца*.

Уменьшение внеклеточной концентрации ионов калия — гипокалиемия, вызывает гиперполяризацию мембраны. Если гипокалиемия достигает уровня 2–3 ммоль/л, незначительно увеличивается порог деполяризации, уменьшается возбудимость, увеличиваются продолжительность потенциалов действия и сила сокращений сердца.

27.32. Что такое кардиоплегия? Какие используют подходы к ее осуществлению?

Кардиоплегия — это искусственная остановка сердца, которую применяют во время операций на “сухом” сердце.

Разработке следующие подходы к осуществлению кардиоплегии:

а) *ишемическая кардиоплегия*. Пережимают аорту до отхождения венечных артерий. Поскольку через 30 мин начинаются необратимые изменения в миокарде, этот подход можно использовать при кратковременных операциях (до 10–15 мин);

б) *химическая кардиоплегия*. В венечные артерии вводят кардиоплегические растворы, в состав которых входят высокие концентрации ионов калия, ацетилхолин и некоторые другие препараты. Этот метод позволяет проводить операции на “сухом” сердце на протяжении 40–60 мин;

в) *холодовая кардиоплегия*. Достигается орошением сердца охлажденным до +4°C...–5°C физиологическим раствором. Продолжительность операций на сердце при этом может составлять 60 мин.

27.33. Какие факторы влияют на характер электромеханического сопряжения в миокарде?

1. *Продолжительность* потенциала действия.
2. *Частота* потенциалов действия.
3. *Концентрация ионов кальция* во внеклеточной жидкости.
4. Состояние Ca-каналов сарколеммы кардиомиоцитов.
5. Состояние систем удаления ионов кальция из цитоплазмы мышечных волокон.

27.34. Как изменения продолжительности и частоты потенциалов действия влияют на силу сердечных сокращений?

Изменения продолжительности потенциалов действия в кардио-

миоцитах происходят за счет укорочения или удлинения фазы “плато”, во время которой ионы Ca^{2+} через потенциалзависимые Са-каналы сарколеммы поступают в саркоплазму.

С учетом того, что концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме мышечных волокон определяет количество образующихся актомиозиновых комплексов, а следовательно, и силу сокращений, можно сделать следующий вывод. При уменьшении продолжительности потенциала действия уменьшается поступление ионов Ca^{2+} в саркоплазму и, как следствие, уменьшается сила сокращения мышечного волокна. При увеличении продолжительности потенциала действия — все наоборот.

Продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов уменьшается при гиперкалиемии, при действии на мышечные волокна ацетилхолина. Увеличение продолжительности потенциала действия характерно для гипокалиемии, охлаждения сердца.

При увеличении частоты потенциалов действия, несмотря на то, что продолжительность каждого отдельного потенциала, а следовательно, и фазы “плато” уменьшается, суммарная продолжительность указанной фазы за единицу времени увеличивается. Это означает, что в кардиомиоцитах создаются более высокие концентрации Ca^{2+} и, как следствие, увеличивается сила сокращения мышечных волокон. Этим, в частности, объясняется *хроноинотропный механизм* срочной компенсации сердца (см. вопр. 27.10).

При уменьшении частоты потенциалов действия (например, при брадикардии) суммарная продолжительность фазы “плато” за единицу времени уменьшается, что ведет к уменьшению концентрации Ca^{2+} в саркоплазме и уменьшению силы сокращений сердца.

27.35. Как Влияет Внеклеточная концентрация ионов кальция на силу сокращений сердца? Что такое “кальцевый парадокс”?

В начале XX в. Рингером было показано, что в растворе, лишенном ионов кальция, изолированное сердце быстро останавливается. В настоящее время известно, что причиной этого является полное разобщение возбуждения и сокращения. В условиях нормы ионы кальция, поступающие во время фазы “плато” потенциала действия из внеклеточной среды в саркоплазму кардиомиоцитов, “запускают” освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и пополняют его запасы в этих структурах мышечных волокон. При уменьшении внеклеточной концентрации Ca^{2+} его запасы в саркоплазматическом ретикулуме быстро истощаются, концентрация Ca^{2+} в саркоплазме падает и, следовательно, уменьшается сила сердечных сокращений.

“Кальциевый парадокс” — это экспериментальный феномен, который развивается после того, как в бескальциевый раствор, которым перфузировали сердце в течение нескольких минут, вносят ионы кальция. При этом развивается необратимое повреждение миокарда: уменьшается содержание АТФ и креатинфосфата, из кардиомиоцитов выходят белки, в том числе ферменты (миоглобин, креатинкиназа), разрушается саркоплазматический ретикулум.

“Кальциевый парадокс” сегодня объясняют тем, что в бескальциевом растворе происходит расслоение гликокаликса кардиомиоцитов (внешний слой гликокаликса отделяется от внутреннего), в результате чего значительно возрастает проницаемость сарколеммы к ионам кальция. При последующем внесении в среду ионов Ca^{2+} происходит их массивное поступление в клетки, резко возрастает его концентрация в саркоплазме, что “запускает” *кальциевые механизмы повреждения* (см. разд. 11).

27.36. Какие факторы влияют на состояние кальциевых каналов сарколеммы кардиомиоцитов? Чем могут быть обусловлены их активация и блокада?

В сарколемме кардиомиоцитов имеются *потенциалзависимые медленные Са-каналы*. Это белковые молекулы, вмонтированные в плазматическую мембрану, способные пропускать через себя ионы кальция в том случае, когда они открыты. Открытие Са-каналов происходит при деполяризации мембраны. Открываться способны не все имеющиеся каналы, а только те, которые фосфорилированы (активированы).

Под активацией Са-каналов понимают их фосфорилирование, в результате чего увеличивается количество Са-каналов, способных открываться при возникновении потенциала действия. В основе фосфорилирования Са-каналов лежит увеличение концентрации цАМФ в саркоплазме мышечных волокон. Все факторы, вызывающие образование цАМФ, ведут к активации Са-каналов. К таким факторам, в частности, относятся: а) катехоламины и фармакологические агенты, активирующие *β-адренорецепторы*; б) *ингибиторы фосфодиэстеразы* (метилксантины: теofilлин, кофеин и др). Указанные агенты увеличивают содержание цАМФ либо за счет активации *аденилатциклазы* (через β-адренорецепторы), либо за счет угнетения разрушения цАМФ (ингибиторы фосфодиэстеразы).

С активацией Са-каналов связан *положительный инотропный эффект катехоламинов*. Он представляется следующим образом: катехоламины → активация β-адренорецепторов → активация аденилатциклазы → образование цАМФ → активация протеинкиназ → фосфорилиро-

вание Са-каналов сарколеммы → увеличение поступления Ca^{2+} в саркоплазму во время потенциалов действия → увеличение концентрации Ca^{2+} в саркоплазме → увеличение силы сокращений сердца.

В условиях блокады Са-каналов уменьшается поступление ионов Са в саркоплазму кардиомиоцитов и, следовательно, уменьшается сила сердечных сокращений.

Блокаду Са-каналов вызывают:

а) *эндогенные факторы* — дефицит АТФ, дефицит цАМФ, ионы водорода (ацидоз);

б) *экзогенные факторы* — двувалентные ионы (Ni^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+}), некоторые трехвалентные ионы (La^{3+}), органические соединения, применяющиеся в практической медицине (верапамил, нифедипин и др.).

27.37. Какие факторы влияют на состояние систем удаления ионов кальция из кардиомиоцитов и, как следствие, на силу сердечных сокращений?

К таким факторам относятся:

а) *сердечные гликозиды* — фармакологические препараты растительного происхождения, повышающие силу сокращений сердца (препараты дигиталиса, строфантин и др.);

б) *эндогенные дигиталисподобные и строфантиноподобные факторы*. Открыты недавно. Считают, что сердечные гликозиды, давно используемые в медицине, имитируют действие эндогенных естественных факторов. Физиологическое значение последних сегодня еще не установлено.

Механизм действия сердечных гликозидов и подобных им эндогенных факторов связан с *угнетением активности Na-K-АТФ-азы* кардиомиоцитов. Следствием этого является нарушение работы Na-K-насосов сарколеммы, уменьшение градиента концентраций ионов Na^+ по обе стороны плазматической мембраны мышечных волокон. Это приводит к нарушению *Na-Са-обменного механизма* в кардиомиоцитах, в результате чего уменьшается удаление Ca^{2+} из саркоплазмы во внеклеточную среду и увеличивается внутриклеточная концентрация Ca^{2+} . Последнее и обуславливает увеличение силы сердечных сокращений.

27.38. От чего зависит сила сокращений отдельных кардиомиоцитов?

На силу сокращений мышечных волокон сердца влияют:

1) *концентрация ионов Ca^{2+} в саркоплазме*. Зависимость здесь следующая: чем выше содержание Ca^{2+} в саркоплазме, тем больше образуется комплексов Ca^{2+} с тропонином С, тем больше освобождается центров связывания (активных центров) на актиновых миофиламен-

тах, тем больше образуется “мостиков” между актином и головками миозина, тем большей будет сила сокращения мышечного волокна. При уменьшении концентрации Ca^{2+} в саркоплазме — наоборот;

2) *степень сродства тропонина С к ионам кальция*. Ионы водорода и неорганического фосфата, связываясь с тропонином С, делают невозможным взаимодействие этого белка с Ca^{2+} , в результате чего сила сокращений кардиомиоцитов уменьшается;

3) *состояние сократительных белков — актина и миозина*. Большое значение имеет взаиморасположение актиновых и миозиновых миофиламентов. Оно лежит в основе зависимости, определяемой законом Франка—Старлинга. При очень сильном растяжении мышечных волокон количество образующихся актомиозиновых “мостиков” уменьшается — указанный закон не “срабатывает”, сила сокращений сердца падает;

4) *концентрация АТФ*, энергия гидролиза которого обеспечивает скольжение мышечных филаментов относительно друг друга.

27.39. Что лежит в основе расслабления кардиомиоцитов? Какие механизмы обеспечивают удаление ионов кальция из саркоплазмы волокон миокарда? Что может быть причиной нарушений расслабления сердечной мышцы?

Основной процесс, определяющий расслабление кардиомиоцитов, — это удаление ионов кальция из саркоплазмы, в результате чего концентрация Ca^{2+} в ней уменьшается и становится ниже 10^{-7} моль/л. При этом комплексы Ca^{2+} с тропонином С распадаются, тропомиозин смещается по отношению к актиновым филаментам и закрывает их активные центры — сокращение прекращается.

Существует три механизма удаления ионов Ca^{2+} из саркоплазмы кардиомиоцитов:

1) *Са-насосы плазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума*. Удаляют Ca^{2+} во внеклеточную среду и цистерны саркоплазматического ретикулума. Составной их частью является Са-АТФ-аза, которая для осуществления активного транспорта ионов Ca^{2+} использует энергию АТФ;

2) *Na-Са-обменный механизм*. Удаляет ионы Ca^{2+} во внеклеточную среду. Является разновидностью вторичного активного транспорта (антипорта). Использует энергию градиента концентраций ионов натрия по обе стороны плазматической мембраны, поэтому зависит от работы *Na-K-насоса*, создающего этот градиент;

3) *Са-аккумулирующая функция митохондрий*. Активируется только при значительном повышении содержания ионов Ca^{2+} в саркоплазме, что чаще всего бывает в условиях патологии. Удаление Ca^{2+} из

саркоплазмы в матрикс митохондрий происходит за счет энергии, освобождающейся в процессе транспорта электронов по дыхательной цепи. Использование этой энергии на активный транспорт ионов Ca^{2+} в митохондрии является альтернативой окислительному фосфорилированию.

Основными причинами нарушений расслабления кардиомиоцитов являются:

а) *дефицит АТФ*. При этом нарушается энергообеспечение Са- и Na-K-насосов, а также не происходит расщепление образовавшихся в процессе сокращения актомиозиновых “мостиков”;

б) *нарушение работы Са-транспортирующих систем*. Известны наследственно обусловленные дефекты белков Са-насосов, приводящие к развитию кардиопатии.

Нарушения расслабления кардиомиоцитов проявляются развитием *мышечных контрактур*.

27.40. Каково значение АТФ в обеспечении функций клеток миокарда? Чем могут быть обусловлены нарушения энергетического обмена в сердечной мышце?

Энергия гидролиза АТФ в функционирующих кардиомиоцитах обеспечивает:

1) *механическую работу* сокращений миофибрилл (скольжение миофиламентов относительно друг друга);

2) *осмотическую работу* — активный транспорт ионов Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} против градиентов концентраций (работа ионных насосов);

3) *фосфорилирование белков Са-каналов, фосфоламбана* (белка Са-насосов саркоплазматического ретикулума).

Расстройства энергообеспечения кардиомиоцитов могут быть связаны с нарушениями:

а) *ресинтеза АТФ* (гипоксия, голодание, дефицит витаминов, уменьшение активности ферментов энергетического обмена);

б) *транспорта АТФ* из митохондрий к местам его использования (нарушения креатинкиназной транспортной системы);

в) *утилизации АТФ* (уменьшение АТФ-азной активности структур кардиомиоцитов).

27.41. Дайте сравнительную характеристику гипо- и гиперкальциевого вариантов недостаточности сердца.

Современный уровень знаний о молекулярных механизмах сократительной функции сердца позволяет выделить два принципиально разных патогенетических варианта недостаточности сердца: гипокальциевый и гиперкальциевый, для которых характерно соответственно

уменьшение и увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в саркоплазме кардиомиоцитов.

Гипокальциевый вариант развивается в результате нарушений возбуждения и электромеханического сопряжения в волокнах миокарда. Это бывает при аритмиях (брадикардии разного происхождения, блокады), кратковременной ишемии миокарда (нарушается фосфорилирование Са-каналов в результате дефицита АТФ), ацидозе (блокада Са-каналов ионами водорода), гипокальциемии. Проявляется уменьшением силы сердечных сокращений. Основной принцип лечения — повышение содержания ионов Ca^{2+} в саркоплазме кардиомиоцитов во время систолы сердца. Для этого используют: а) сердечные гликозиды; б) катехоламины и β -адреномиметики; в) парные электрические стимулы.

Гиперкальциевый вариант развивается в результате усиленного поступления ионов Ca^{2+} в саркоплазму кардиомиоцитов из внеклеточной среды (все виды повреждения сарколеммы, при которых повышается ее проницаемость) или вследствие нарушений удаления Ca^{2+} из саркоплазмы (дефицит АТФ, нарушения функции Са-транспортующих систем). Проявляется развитием контрактуры (пересокращения) миофибрилл, в результате чего становится невозможным расслабление мышечных волокон, а следовательно, и последующее их сокращение. Основной принцип лечения — уменьшение содержания ионов Ca^{2+} в саркоплазме кардиомиоцитов. Для этого используют: а) β -адреноблокаторы; б) блокаторы Са-каналов.

27.42. Когда развивается внемиокардиальная недостаточность сердца? Какие компенсаторные механизмы включаются при этом?

Внемиокардиальная недостаточность развивается в тех случаях, когда к сердцу притекает мало крови по венам или когда оно не в состоянии принять всю притекающую кровь. Первое наблюдается при *гиповолемии* (кровопотеря) или *резком расширении сосудов* (коллапс), второе — *при накоплении жидкости в полости перикарда*, что вызывает затруднение расширения полостей во время диастолы.

Накопление жидкости в полости перикарда может происходить быстро и медленно. **Быстрое накопление** происходит вследствие кровоизлияния при ранении или разрыве сердца, при быстроразвивающемся перикардите. Из-за плохой растяжимости перикарда в полости повышается давление, препятствующее диастолическому расширению сердца, возникает *острая тампонада сердца*. В эксперименте этот процесс моделируется введением жидкости в полость перикарда (А.Фохт), что позволяет подробно изучить патологические и компенсаторные



А.Б.Фохт
(1848–1930)

механизмы, которые при этом возникают. Прежде всего, уменьшается кровенаполнение полостей сердца, снижаются ударный объем и артериальное давление. Между этими показателями и внутриперикардальным давлением имеется четкая обратная зависимость: чем больше внутриперикардальное давление, тем ниже артериальное. Венозное давление при этом повышается.

Включение компенсаторных механизмов при *перикардите* происходит рефлекторно с участием сигналов, поступающих из трех рецепторных полей: 1) отверстий полых и легочных вен — повышенным давлением на путях притока; 2) аорты и сонных синусов (синокаротидные зоны) — снижением давления на путях оттока и последующим уменьшением депрессорного эффекта; 3) перикарда, раздражаемого повышенным внутриперикардальным давлением. При перерезке блуждающих и депрессорных нервов, а также при выключении рецепторных полей с помощью новокаина приспособительные механизмы не включаются и нарушения кровообращения протекают намного тяжелее. При тампонаде сердца мобилизация мощных механизмов компенсации, которые ведут к усилению сокращений сердца (гомео- и гетерометрические механизмы, инотропный эффект катехоламинов), малоэффективна или невозможна. Поэтому работает только сравнительно маломощный и энергетически расточительный механизм компенсации и поддержания артериального давления — учащение сокращений сердца, к которому затем подключается сужение периферических сосудов. Этим и объясняется тяжелое клиническое течение острой тампонады сердца.

При более **медленном накоплении** жидкости в перикарде работа компенсаторных механизмов оказывается более эффективной; повышение внутриперикардального давления в течение некоторого времени может компенсироваться. Медленное накопление жидкости, которое наблюдается при хроническом экссудативном перикардите и гидрперикарде, сопровождается постепенным растяжением перикарда и увеличением объема околосердечной сумки. Вследствие этого внутриперикардальное давление изменяется сравнительно мало, а нарушение кровообращения не возникает длительное время.

27.43. Какие изменения показателей кардио- и гемодинамики характерны для недостаточности сердца?

При **декомпенсации сердца** показатели кардиодинамики изменяются следующим образом:

1) уменьшается *сердечный выброс* (ударный объем);
2) увеличивается *конечносистолический объем*;
3) увеличивается *конечнодиастолический объем*;
4) увеличивается *конечнодиастолическое давление*, в результате чего развивается *миогенная дилатация* сердца (расширение его полостей);

5) уменьшение *сердечных индексов*, т.е. показателей, характеризующих сократительную активность сердца. Среди них большое значение имеет снижение $dp/dt_{\max}$ — максимальной скорости прироста давления во время периода изоволемиического сокращения;

6) увеличение *частоты сердечных сокращений* (тахикардия). Развивается рефлекторно в результате возбуждения рецепторов устья переполненных кровью полых вен (*рефлекс Бейнбриджа*). Имеет также значение непосредственное возбуждение клеток синусно-предсердного узла в результате повышения давления крови в полости правого предсердия.

Расстройства гемодинамики характеризуются следующими изменениями:

1) уменьшается *минутный объем* крови;
2) если недостаточность сердца развивается по левожелудочковому типу, то:

а) уменьшается *артериальное давление в большом круге кровообращения*;

б) увеличивается *общее периферическое сопротивление* (реакция, направленная на уменьшение падения артериального давления);

в) увеличивается *давление крови в малом круге кровообращения* — *гипертензия малого круга*, приводящая к застою крови в легких;

3) если недостаточность сердца развивается по правожелудочковому типу, то:

а) уменьшается *артериальное давление в малом круге кровообращения*;

б) увеличивается *сопротивление сосудов малого круга*;

в) увеличивается *центральное венозное давление* — застой крови в большом круге кровообращения;

4) увеличивается *объем циркулирующей крови* — развивается *гиперволемия*. Она является результатом задержки воды в организме и полицитемии.

27.44. Какими клиническими синдромами и признаками проявляется недостаточность сердца?

1. *Циркуляторная гипоксия* (см. разд. 19).

2. *Одышка*. В ее развитии имеют значение:

а) влияние избытка ионов водорода на хеморецепторы сосудов и непосредственно на дыхательный центр;

б) отек интерстициальной ткани легких и связанное с этим возбуждение J-рецепторов.

3. *Цианоз*. Обусловлен увеличением концентрации восстановленного гемоглобина в результате более полного извлечения кислорода тканями.

4. *Отеки*. При правожелудочковой недостаточности развиваются отеки нижней половины тела; при левожелудочковой — интерстициальный отек легких (синдром сердечной астмы) или альвеолярный отек (синдром отека легких).

5. *Кардиальный цирроз печени*. Характерен для правожелудочковой недостаточности сердца. Проявляется нарушениями функции печени и синдромом *портальной гипертензии* (см. разд. 31).

6. Нарушения *кислотно-основного состояния*. Возможны следующие их варианты:

а) *негазовый ацидоз* — в крови накапливаются кислые продукты обмена веществ, в частности, молочная кислота. Является отражением гипоксии;

б) *газовый ацидоз* — может быть проявлением альвеолярного отека легких. В результате развивающейся недостаточности внешнего дыхания возникает гиперкапния;

в) *негазовый алкалоз* — может быть результатом вторичного гиперальдостеронизма и обусловленной им гипокалиемии;

г) *газовый алкалоз* — может быть следствием рефлекторной одышки, которая приводит к гипокапнии.

7. *Вторичный гиперальдостеронизм* (см. разд. 33). Обуславливает электролитные нарушения в организме — гипернатриемию, гипергидрию, гипокалиемию.

8. *Полицитемическая гиперволемиа* (см. разд. 26.1).

27.45. Какими особенностями характеризуется венозное кровообращение в сердце?

1. *Высокий уровень экстракции кислорода в капиллярах сердца*. В сердце экстрагируется 70–75% O_2 , поступающего с артериальной кровью, в то время как в тканях головного мозга — 25%, в скелетных мышцах и печени — около 20%, в почках — 10%. Высокий уровень извлечения O_2 в сердце объясняется значительной длиной его капилляров и большим в связи с этим временем контакта крови со стенкой капилляров.

При увеличении потребности сердца в кислороде она не может быть удовлетворена увеличением экстракции O_2 (как в скелетных

мышцах), поскольку последняя и так является максимально возможной в состоянии покоя. Поэтому для обеспечения возросших энергетических потребностей сердца остается только один путь — увеличение венозного кровотока.

2. *Высокий базальный тонус венозных сосудов.* Он дает возможность в состоянии покоя обеспечивать венозный кровоток на уровне 250–300 мл/мин, что составляет около 5% минутного объема крови.

Высокий базальный тонус венозных сосудов обуславливает высокий резерв коронарного кровообращения. Так, при уменьшении базального тонуса сосудов сердца интенсивность венозного кровотока может возрастать в 7–10 раз.

3. *Фазный характер венозного кровотока, связанный с периодами сердечного цикла.* Во время систолы происходит сдавление интрамуральных сосудов — кровоток минимальный и составляет около 15% общего венозного кровотока. Во время диастолы сдавление сосудов прекращается и кровоток становится максимальным (около 85% общей величины).

Фазность венозного кровотока наиболее выражена в субэндокардиальной зоне миокарда (наибольшее сдавление сосудов) и наименее выражена — в субэпикардиальной зоне.

4. *Подчиненность венозного кровообращения метаболическим потребностям сердца и относительная независимость его от нервных регуляторных влияний.* В условиях патологии эта подчиненность часто нарушается и возрастает чувствительность венозных сосудов к нервным импульсам.

5. *Исключительно высокая чувствительность венозных сосудов к уменьшению напряжения кислорода в крови.* Уменьшение pO_2 артериальной крови всего лишь на 5% существенно увеличивает интенсивность венозного кровотока.

6. *Недостаточное развитие коллатеральных сосудов.* При неблагоприятных условиях коллатерали в сердце не могут компенсировать нарушения венозного кровотока, поэтому коллатеральное кровообращение здесь является функционально неполноценным.

27.46. Как осуществляется регуляция венозного кровообращения?

В регуляции венозного кровообращения различают миогенную ауторегуляцию, метаболическую и нервную регуляцию.

1. **Миогенная ауторегуляция.** Ее основу составляет закон Бейлиса, в соответствии с которым при растяжении гладких мышц кровеносных сосудов увеличивается сила их сокращения.

Миогенная ауторегуляция обеспечивает постоянство венозного

кровотока и относительную независимость его от изменений артериального давления. Так, при увеличении давления крови в аорте увеличивается растяжение гладкомышечных клеток венечных артерий, что ведет к их сокращению, повышению тонуса артерий и сохранению постоянства кровотока. При уменьшении артериального давления венечный кровоток поддерживается постоянным благодаря расслаблению гладких мышц и расширению артерий.

В настоящее время показано, что при растяжении гладкомышечных клеток сосудов увеличивается проницаемость их плазматической мембраны к ионам кальция. Последние проникают в клетки и вызывают их сокращение.

2. Метаболическая регуляция. Подчиняет венечное кровообращение метаболическим потребностям сердца. Осуществляется с помощью целого ряда ионов и метаболитов, среди которых ионы водорода, калия, молочная кислота, простагландины. Однако наибольшее значение имеют два фактора: *уменьшение напряжения O_2* в артериальной крови и *аденозин*. Последний образуется в результате гидролиза адениновых нуклеотидов при гипоксии и при усиленной работе сердца. Являясь естественным блокатором Са-каналов, аденозин уменьшает поступление ионов Ca^{2+} в цитоплазму гладкомышечных клеток венечных сосудов, вследствие чего уменьшается степень их сокращения и падает базальный тонус — венечные сосуды расширяются, коронарный кровоток возрастает (рис. 129).

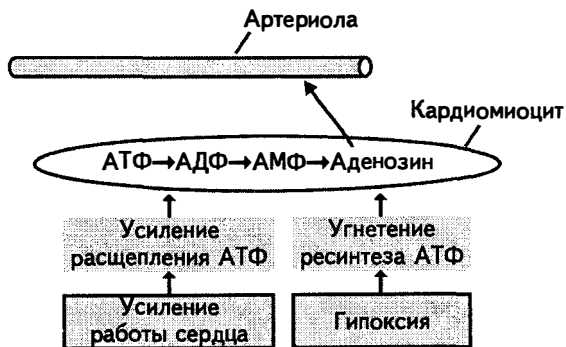


Рис.129. Один из механизмов метаболической регуляции венечного кровообращения

3. Нервная регуляция. Нейрогенный тонус венечных сосудов незначительный, о чем свидетельствует почти полное отсутствие изменений венечного кровотока после полной денервации сосудов сердца. Намного большее значение имеет опосредованное влияние

нервной системы на коронарный кровоток. Оно осуществляется через изменения работы сердца и интенсивности обмена веществ в нем.

В эксперименте показана возможность и непосредственного влияния нервов на тонус венечных сосудов. Так, при раздражении парасимпатических нервов и введении ацетилхолина происходит незначительное расширение коронарных артерий. Медиаторы симпатической нервной системы (катехоламины) при действии на α -адренорецепторы вызывают сужение сосудов, на β -адренорецепторы — их расширение. Поскольку в норме в венечных сосудах преобладают β -адренорецепторы, то общий эффект симпатических влияний — незначительное расширение сосудов сердца.

27.47. Что такое недостаточность венечного кровообращения? Чем различаются относительная и абсолютная коронарная недостаточность?

Недостаточность венечного кровообращения — это патологическое состояние, которое характеризуется неспособностью венечных сосудов обеспечивать кровоснабжение сердца в соответствии с его энергетическими потребностями. Другими словами, возникает несоответствие между энергетическими потребностями сердца и доставкой кислорода и питательных веществ венечными сосудами.

Недостаточность венечного кровообращения может быть относительной и абсолютной.

Относительная коронарная недостаточность возникает в случае первичного увеличения энергетических потребностей сердца (увеличение нагрузки на сердце при физической работе, артериальной гипертензии). При этом интенсивность венечного кровотока может возрастать, но это оказывается недостаточным для удовлетворения возросших потребностей сердца.

Абсолютная коронарная недостаточность возникает в случае первичного нарушения венечного кровообращения, в результате чего уменьшается доставка кислорода и питательных веществ миокарду как в состоянии покоя, так и при увеличении энергетических потребностей сердца.

27.48. Какие патогенетические факторы могут обуславливать развитие абсолютной недостаточности венечного кровообращения?

Интенсивность венечного кровообращения определяется формулой

$$Q = \frac{P_{\text{арт}} - P_{\text{вен}}}{R},$$

где Q — объемная скорость кровотока; $P_{\text{арт}}$ и $P_{\text{вен}}$ — давление крови соответственно в начале и в конце системы коронарных сосудов; $(P_{\text{арт}} - P_{\text{вен}})$ — перфузионное давление; R — сопротивление венечных сосудов.

Поскольку абсолютная коронарная недостаточность характеризуется уменьшением венечного кровотока (уменьшение Q), возможны два патогенетических варианта ее развития.

I. Уменьшение перфузионного давления. При этом развивается коронарная недостаточность *центрального происхождения*. Ее причинами могут быть:

а) *артериальная гипотензия* (уменьшение $P_{\text{арт}}$), например, при всех видах шока, коллапсе, недостаточности аортальных клапанов. При уменьшении артериального давления срабатывают механизмы миогенной ауторегуляции венечного кровотока, поддерживающие его на постоянном уровне. Однако, когда артериальное давление падает ниже 70 мм рт.ст., эти механизмы оказываются несостоятельными;

б) *нарушение венозного оттока* (увеличение $P_{\text{вен}}$). В эксперименте моделируется перевязкой вен сердца. Может иметь значение при декомпенсированной недостаточности правого желудочка, когда увеличивается центральное венозное и конечнодиастолическое давление.

II. Увеличение сопротивления венечных сосудов. При этом развивается коронарная недостаточность *местного происхождения*. Поскольку

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4},$$

где η — вязкость крови; l — длина сосудов; r — радиус сосудов, то увеличение сопротивления может быть обусловлено:

а) *увеличением вязкости крови* при нарушении ее реологических свойств (обезвоживание, полицитемия, ДВС-синдром). При этом развиваются нарушения микроциркуляции, вплоть до сладж-синдрома и истинного капиллярного стаза;

б) *уменьшением радиуса сосудов*. Это основной фактор развития абсолютной коронарной недостаточности. Он вызывает *ишемию сердца*.

27.49. Какие механизмы могут лежать в основе развития ишемии миокарда?

I. Обтурационный механизм — уменьшение просвета венечных артерий. Его причинами могут быть:

а) *стенозирующий атеросклероз* (является причиной ишемии миокарда в 90% случаев);

б) *тромбоз венечных артерий* (чаще всего является следствием атеросклероза);

в) *эмболия венечных артерий*;

г) воспалительные процессы в стенке сосудов сердца — *коронарииты*. Бывают при ревматизме, сифилисе.

Для развития клинических признаков ишемии миокарда имеет значение величина “критического стеноза”. Это минимальное уменьшение просвета сосудов, при котором возникает ишемия. У человека этот показатель составляет 75% (у свиней меньше, у собак — больше).

II. Ангиоспастический механизм — спазм венечных сосудов. Его причинами могут быть: а) возбуждение α -адренорецепторов на фоне блокады β -адренорецепторов; б) вазопрессин; в) ангиотензин II; г) тромбоксан A_2 ; д) гипокапния; е) *эндотелин* — биологически активное вещество эндотелиального происхождения. Известна клиническая форма коронарного ангиоспазма — *стенокардия Принцметала*.

III. Компрессионный механизм — сдавление венечных сосудов. Может иметь место при тахикардии (увеличивается общая продолжительность периода сдавления коронарных сосудов во время систолы сердца). Иногда его причиной являются рубцы и опухоли. В эксперименте используется для моделирования ишемии и инфаркта миокарда путем наложения лигатуры на венечные артерии.

27.50. Какие патогенетические факторы влияют на миокард в условиях коронарной недостаточности?

1. *Гипоксия*.

2. *Ацидоз*. Развивается в результате накопления кислых продуктов обмена веществ вследствие нарушения оттока крови и активации гликолиза.

3. *Увеличение внеклеточной концентрации ионов калия* в зоне ишемии. Отмечается с самого начала нарушений венечного кровообращения (через несколько минут), когда еще нет повреждения кардиомиоцитов. В этот период по неизвестным еще причинам происходит пассивный выход ионов калия из клеток (возможно увеличивается проницаемость К-каналов), и его внеклеточная концентрация возрастает до 8 ммоль/л и больше. Через несколько часов “вытекание” ионов K^+ из клеток может

быть обусловлено нарушением работы Na-K-насосов (дефицит АТФ) и увеличением проницаемости поврежденных мембран.

27.51. Какие последствия для миокарда может иметь недостаточность венозного кровообращения?

1. *Нарушение сократительной способности* миокарда с развитием недостаточности сердца.

2. Появление *аномальной электрической активности* — электрическая нестабильность сердца, развитие аритмий.

3. *Повреждение кардиомиоцитов*, обусловленное ишемией (см. разд. 11).

4. *Реперфузионный синдром.*

27.52. Какие нарушения сократительной функции миокарда могут возникать при его ишемии?

При ишемии миокарда различают ранние и поздние нарушения его сократительной функции.

Ранние нарушения возникают очень рано, уже при незначительном дефиците АТФ. Они относятся к *гипокальциемому* варианту нарушений сократительности и развиваются в результате блокады Са-каналов сарколеммы кардиомиоцитов. Нарушение проводимости Са-каналов в условиях ишемии имеет по крайней мере два механизма:

а) дефицит АТФ → нарушение фосфорилирования белков Са-каналов;

б) активация гликолиза → накопление в клетках ионов H^+ → непосредственная блокада Са-каналов.

Следствием указанных нарушений является уменьшение поступления ионов Ca^{2+} в саркоплазму мышечных волокон, расстройства электромеханического сопряжения, уменьшение силы сокращений кардиомиоцитов.

Поздние нарушения сократительности возникают при длительных расстройствах венозного кровотока — свыше 30 мин. Они относятся к *гиперкальциемому* (контрактурному) типу нарушений сократительности. Концентрация ионов кальция в саркоплазме кардиомиоцитов увеличивается в силу двух основных причин:

а) нарушения удаления ионов Ca^{2+} из саркоплазмы вследствие дефицита АТФ;

б) увеличения поступления ионов Ca^{2+} в мышечные волокна через поврежденную плазматическую мембрану клеток.

В результате увеличения содержания Ca^{2+} нарушаются процессы расслабления кардиомиоцитов, наступает контрактура миофибрилл, нарушается сократительная способность сердца.

27.53. Какие механизмы могут обуславливать развитие аритмий при ишемии миокарда?

Развитие аритмии связано с электрической нестабильностью сердца, возникающей уже через несколько минут от начала развития ишемии миокарда. Основная ее причина — выход ионов калия из кардиомиоцитов, в результате чего увеличивается их внеклеточная концентрация. Это вызывает частичную деполяризацию сарколеммы находящихся рядом клеток. В зависимости от уровня повышения содержания внеклеточного калия возможны такие последствия:

а) в участках миокарда, где концентрация внеклеточного калия увеличивается до 8 ммоль/л, мембранный потенциал уменьшается от -90 мВ до -80 мВ, приближаясь к уровню критического потенциала деполяризации. Поэтому в этих участках увеличивается возбудимость клеток и скорость проведения импульсов;

б) в участках миокарда, где внеклеточная концентрация калия превышает 8 ммоль/л, мембранный потенциал мышечных волокон становится меньше -80 мВ, уменьшается проводимость Na-каналов (происходит их инактивация), в результате уменьшается возбудимость кардиомиоцитов и скорость проведения импульсов.

Одновременное существование разных участков миокарда с разными типами электрофизиологических нарушений (с одной стороны, увеличение возбудимости и проводимости, с другой — их уменьшение) создает условия для реализации механизмов *повторного входа импульсов* (re-entry), в результате чего могут развиваться *трепетание* и *фибрилляция желудочков*, приводящие к смерти.

Фибрилляция желудочков, возникающая при ишемии миокарда, является основной причиной так называемой *внезапной смерти*. При этом на вскрытии какие-либо признаки ишемического повреждения миокарда не обнаруживаются.

27.54. Что такое реперфузионный синдром? В чем его сущность? Каковы механизмы его развития?

Реперфузионный синдром — это синдром, возникающий вследствие возобновления кровотока в ишемизированном участке миокарда, т.е. в результате *реперфузии*.

Возобновление венозного кровообращения может быть обусловлено прекращением коронарного ангиоспазма, лизисом тромба, разрушением агрегатов клеток крови, хирургическим удалением тромба, снятием лигатуры.

Клинически реперфузионный синдром проявляется значительным увеличением интенсивности повреждения миокарда сразу же после возобновления венозного кровотока. Вследствие этого состояние больно-

го резко ухудшается. Минимальная продолжительность ишемии, после которой возникает выраженный реперфузионный синдром составляет 40 мин. Если продолжительность ишемии меньше 20 мин, указанный синдром не развивается (такая продолжительность характерна для приступов стенокардии). При продолжительности ишемии 20–40 мин иногда могут проявляться реперфузионные повреждения сердца.

Патогенетической основой реперфузионного синдрома является так называемый “кислородный парадокс”. Сущность феномена состоит в следующем. Если сердце перфузировать раствором, который не содержит кислород (или содержит его мало), а через 40 мин и более перейти на перфузию раствором с нормальным напряжением O_2 , то в результате такой перфузии нарушения, обусловленные предыдущей гипоксией, не только не уменьшаются, как этого следовало бы ожидать, а становятся более выраженными (парадокс!). Основу указанного парадокса составляет резкая активация процессов *пероксидного окисления липидов*, обусловленная поступлением кислорода в клетки, в которых содержится большое количество восстановленных компонентов дыхательной цепи. Происходит сбрасывание электронов в обход дыхательной цепи непосредственно на молекулы кислорода, вследствие чего образуется большое количество свободных радикалов. Последние инициируют реакции пероксидного окисления липидов, являющиеся важным молекулярным механизмом повреждения клеточных мембран (см. разд. 11).

27.55. Что такое ишемическая болезнь сердца? Какие существуют ее клинические формы?

Ишемическая болезнь сердца — это болезнь, которая развивается в результате абсолютной недостаточности венозного кровообращения и проявляется повреждением миокарда разной степени.

Ее основными клиническими формами являются:

1) *стенокардия* — приступы кратковременной (до 20 мин) острой коронарной недостаточности, которые сопровождаются болевым синдромом, чувством страха и связанными с этим вегетативными реакциями.

Различают стенокардию напряжения, стенокардию покоя и стенокардию Принцметала (спазм венечных артерий);

2) *предынфарктное состояние* (промежуточный коронарный синдром, или острая очаговая дистрофия миокарда) — развивается при продолжительности ишемии миокарда от 20 до 40 мин;

3) *инфаркт миокарда* — некроз сердечной мышцы, обусловленный нарушениями венозного кровообращения. Возникает при обратимой (транзиторной) ишемии, продолжающейся свыше 40–60 мин, или при необратимых нарушениях коронарного кровотока;

4) *кардиосклероз* — склеротические изменения сердечной мышцы. Могут быть диффузными (атеросклеротический кардиосклероз) и очаговыми (постинфарктный кардиосклероз).

27.56. Назовите основные причины развития инфаркта миокарда.

1. *Атеросклероз* венечных артерий (см. разд. 28). Его развитие сопровождается нарушением снабжения миокарда кислородом.

2. *Увеличение нагрузки* на сердце (физическое напряжение, артериальная гипертензия). При этом увеличивается потребность сердца в кислороде.

3. *Стресс* (см. разд. 33).

27.57. Какова роль катехоламинов в развитии инфаркта миокарда?

В развитии инфаркта миокарда могут иметь значение следующие эффекты катехоламинов.

1. *Нарушение венечного кровообращения*. Это связано с тем, что катехоламины:

а) способствуют развитию атеросклероза (стресс и катехоламины, принимающие участие в его реализации, являются фактором риска этого заболевания);

б) вызывают констрикторный спазм гладких мышц венечных артерий (катехоламиновое повреждение клеток сосудистой стенки);

в) активируют тромбообразование и свертывание крови.

2. *Увеличение потребности сердца в кислороде*. Энергетические потребности сердца возрастают в результате реализации положительного ино- и хронотропного эффектов катехоламинов и увеличения общего периферического сопротивления, вследствие чего увеличивается нагрузка на сердце.

3. *Некоронарогенные катехоламиновые повреждения кардиомиоцитов*. Они не связаны с нарушением венечного кровообращения. Возникают в результате того, что большие дозы катехоламинов активируют липидные и кальциевые механизмы повреждения клеток (см. разд. 11).

27.58. Какие клинические синдромы характерны для инфаркта миокарда?

1. *Болевой синдром*.

2. *Острая сердечная недостаточность*. Развивается при поражении больших участков миокарда. Может проявляться синдромом *сердечной астмы* и *отека легких* или *кардиогенным шоком*.

3. *Аритмический синдром*. Возможно развитие всех видов аритмий. Наиболее опасным является появление *фибрилляции желудочков*.

4. Резорбционно-некротический синдром.

27.59. Каковы механизмы развития и значение болевого синдрома при инфаркте миокарда?

В развитии *болевого синдрома* при некрозе сердечной мышцы имеют значение:

а) химические факторы, появляющиеся в тканях при повреждении клеток. Среди них ионы H^+ , K^+ , простагландины, лизосомальные ферменты;

б) изменения сократительных свойств ишемизированного участка миокарда, в результате чего происходит патологическое растяжение (пролабирование) стенки сердца при его сокращении. Это ведет к возбуждению механорецепторов сердца и развитию боли.

Патогенетическое значение болевого синдрома в развитии инфаркта миокарда состоит в том, что:

1) боль является мощным фактором инициации *стресса* и активации симпатoadреналовой системы. Большие дозы катехоламинов, выделяющиеся при этом, способствуют повреждению миокарда (см. вопр. 27.57);

2) сильная боль вызывает сначала возбуждение, а затем и перевозбуждение жизненно важных центров головного мозга (дыхательного, сердечно-сосудистого). Это обстоятельство является важным фактором развития кардиогенного шока.

27.60. Что такое кардиогенный шок? В каких формах он может проявляться?

Кардиогенный шок — это шок, возникающий в результате резкого падения нагнетательной (насосной) функции сердца. Является самым опасным осложнением инфаркта миокарда, часто приводящим к смерти.

Различают 4 формы кардиогенного шока.

1. *Рефлекторная форма (болевой шок)*. Основным механизмом ее развития является длительная боль, которая вызывает активацию симпатoadреналовой системы, переходящую в торможение. Это приводит к депрессии сократительной функции сердца, брадикардии, уменьшению тонуса периферических сосудов и падению артериального давления.

2. *Гипокинетическая форма (истинный кардиогенный шок)*. Основным фактором ее развития является резкое уменьшение сократительной функции сердца в результате ишемического повреждения кардиомиоцитов. Истинный кардиогенный шок развивается, когда площадь пораженного миокарда превышает 40%.

3. *Дискинетическая форма.* Возникает в результате асинергии (рассогласования) сокращений миокарда. Причиной такой асинергии являются грубые повреждения сердца — аневризмы, разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв хорд клапанов.

4. *Аритмическая форма.* Является следствием тяжелых аритмий.

27.61. Каков патогенез кардиогенного шока?

В патогенезе кардиогенного шока различают несколько этапов.

I этап — первичное падение артериального давления. Все патогенетические факторы кардиогенного шока (рефлекторная депрессия, увеличение площади поврежденного миокарда, асинергия сердечных сокращений, аритмии) вызывают уменьшение сердечного выброса. Это, по законам гемодинамики, приводит к уменьшению минутного объема сердца и падению артериального давления.

II этап — компенсаторный спазм артериол. Характеризуется активацией симпатoadреналовой системы, выбросом катехоламинов, вазопрессина, глюкокортикоидов, образованием ангиотензина II. Освобождение мощных сосудосуживающих факторов вызывает генерализованный спазм артериол, в результате чего увеличивается общее периферическое сопротивление. Указанная реакция является компенсаторной и направлена на предупреждение дальнейшего падения артериального давления.

III этап — вторичное падение артериального давления. Длительный спазм артериол в периферических тканях вызывает нарушение микроциркуляции и гипоксию. Следствием кислородного голодания являются:

а) *ацидоз*, вызывающий депрессию сократительной функции миокарда;

б) *расширение артериол*, возникающее в результате накопления в тканях метаболитов-вазодилататоров ("*метаболический симпатолиз*");

в) *поступление в кровь из тканей так называемых ишемических токсинов.* Среди них большое патогенетическое значение имеет фактор депрессии миокарда, освобождающийся из поджелудочной железы.

Все перечисленные изменения, ухудшая сократительную функцию сердца и "снимая" компенсаторный спазм артериол, вызывают дальнейшее падение артериального давления.

IV этап — терминальные изменения. В результате существенного падения артериального давления (ниже 40 мм рт.ст.):

а) еще более нарушается коронарное кровообращение и увеличивается ишемия миокарда — уменьшение *сократительной функции миокарда* прогрессирует;

б) развивается *острая почечная недостаточность* (полностью прекращается клубочковая фильтрация, возникают анурия, интоксикация);

в) нарушается *мозговое кровообращение*, развивается гипоксия головного мозга, возникают расстройства функции жизненно важных центров.

Совокупность указанных изменений приводит к смерти.

27.62. В чем сущность резорбционно-некротического синдрома, развивающегося при инфаркте миокарда?

Резорбционно-некротический синдром при инфаркте миокарда является следствием поступления в кровь продуктов распада некротизированной ткани сердца. Он проявляется следующими признаками:

- а) *лихорадкой* (см. разд. 15);
- б) *нейтрофильным лейкоцитозом*;
- в) *увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ)*;
- г) *ферментемией* — появлением в крови ферментов, поступающих из поврежденных кардиомиоцитов (креатинкиназа, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа I типа и др.);
- д) *аутоиммунным синдромом (синдромом Дресслера)*. Развивается в результате конформационных изменений белков миокарда. Проявляется воспалением серозных оболочек организма — *полисерозитом* (перикардитом, плевритом, перитонитом).

27.63. Что такое некоронарогенные некрозы сердца? Как их моделируют в эксперименте?

Некоронарогенными называют некрозы сердца, возникающие не в результате недостаточности венозного кровообращения, а в силу других причин.

Существует несколько экспериментальных моделей некроза сердечной мышцы, причина возникновения которого не связана с патологией сердца. Эти модели в известной степени отражают ситуацию, наблюдаемую в естественных условиях.

1. *Гипоксический некроз миокарда*. Может быть воспроизведен с помощью различных видов гипоксии: гипоксической, гемической. При этом на фоне общей недостаточности кислорода в организме, которая сама по себе ведет к повышению нагрузки на систему кровообращения, развивается некротическое повреждение мышечных волокон сердца. Развитию некроза способствует фиксация животного в неудобной позе, например, растягивание в станке, или дополнительная нагрузка — бег в treadmiller.

2. *Электролитно-стероидная кардиопатия с некрозом*. По наблюдениям Селье, при введении крысам значительного количества солей натрия в сочетании с некоторыми анионами (сульфат-, фосфат-) в

сердце появляются очаги повреждения дегенеративно-некротического типа, часто сопровождающиеся гиалинозом сосудов других органов. Эти повреждения становятся более обширными или возникают при введении меньшего количества солей, если одновременно вводятся некоторые стероидные гормоны надпочечников. На таком фоне легче развиваются и тяжелее протекают повреждения сердца, вызванные другими причинами. Так, введение даже небольших доз норадреналина, производных кальциферола, гипоксия, мышечное напряжение или, наоборот, значительное ограничение подвижности ведут к развитию обширного некроза миокарда. Соли калия и магния при этом обладают защитным действием.

3. *Иммунные повреждения сердца.* Возможны при введении в организм экспериментального животного гетерогенной сыворотки, содержащей антитела против белков сердца животного данного вида (кардиоцитотоксины). Доказано также, что в организме при определенных ситуациях могут возникать антитела и сенсибилизированные лимфоциты, направленные против тканей собственного сердца и оказывающие на них повреждающее действие. Этому способствует проникновение в кровоток денатурированных компонентов некротизированных кардиомиоцитов. В эксперименте аналогичный процесс можно вызвать введением животному взвеси миокарда со стимулятором иммунологической реакции (адьювантом Фрейнда). Сердце может быть повреждено и циркулирующими иммунными комплексами антиген-антитело-комплемент, а также при фиксации на его структурах цитофильных антител типа IgE и последующей их реакции с антигеном.

4. *Нейрогенные поражения сердца.* Дистрофические изменения и некроз миокарда можно вызвать также острым или хроническим раздражением шейно-грудного узла симпатического ствола, блуждающего нерва, гипоталамуса, мозгового ствола или других отделов головного мозга. Введение в кровоток больших доз адреналина или норадреналина также ведет к поражению сердца. В основе механизма нейрогенных повреждений лежит несоответствие между уровнями функции, метаболизма и кровоснабжения. Раздражение сердечных симпатических нервов сопровождается значительным увеличением потребления кислорода миокардом по сравнению с увеличением венозного кровотока, вследствие чего развивается гипоксия миокарда. При склерозировании венечных артерий расхождение между уровнями кровотока и обмена проявляется в большей степени, что может оказаться катастрофическим.

28. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

28.1. Как классифицируют кровеносные сосуды в зависимости от выполняемых функций? Какие патологические процессы характерны для разных типов сосудов?

В соответствии с функциональной классификацией Фолкова, кровеносные сосуды подразделяют на следующие группы:

1. Компенсирующие сосуды — аорта и артерии эластического типа. Их функция состоит прежде всего в том, чтобы преобразовывать толчкообразные выбросы крови из сердца в равномерный кровоток. Эластические и коллагеновые структуры этих сосудов определяют напряжение их стенок, необходимое для противодействия значительному растягивающему действию крови. При этом важно то, что поддержание постоянного функционального напряжения за счет указанных структур не требует энергии.

2. Резистивные сосуды, или сосуды сопротивления, — артериолы и венулы, расположенные в пре- и посткапиллярных областях сосудистого русла. Сопротивление кровотоку в указанных сосудах осуществляется благодаря их структурным особенностям (сравнительно толстая стенка по отношению к величине просвета), а также способности мышечных структур стенки находиться в состоянии постоянного тонуса и активно изменять величину просвета под действием дополнительных нейрогуморальных влияний. Этим обеспечивается соответствие просвета резистивных сосудов объему находящейся в них крови, а также постоянство и адекватность кровоснабжения органов и тканей.

3. Сосуды обмена — капилляры и венулы. На участке этих сосудов осуществляется двусторонний обмен между кровью и тканями водой, газами, электролитами, необходимыми питательными веществами и метаболитами.

4. Емкостные сосуды — преимущественно мелкие вены. Они депонируют кровь с целью ее распределения и возврата к сердцу. Основная масса крови (75–80%) сосредоточена именно в этих сосудах. Выброс крови из емкостных сосудов осуществляется как активным сокращением мышечных волокон, так и пассивно-эластической отдачей.

5. Сосуды перераспределения — сосуды-сфинктеры и артерио-венозные шунты. Регулируют кровенаполнение органов и тканей.

С патологическими изменениями в разных типах сосудов связано развитие тех или иных заболеваний. Так, *атеросклероз* характеризуется инфильтративно-пролиферативными изменениями в сосудах эла-

стического и эластически-мышечного типа. Поэтому его следует рассматривать как болезнь преимущественно компенсирующих сосудов. Соответственно *артериальную гипер-* и *гипотензию* относят к патологии тонуса резистивных сосудов, а *нарушения проницаемости* стенки сосудов — к характерным проявлениям патологии сосудов обмена. Нарушения емкостных сосудов проявляются расстройствами центральной гемодинамики широкого диапазона — от развития артериальной гипертензии до возникновения коллапса.

28.2. Как классифицируют склеротические поражения артериальных сосудов?

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1955), все склеротические поражения артерий подразделяют на две группы.

I. Собственно артериосклероз. Включает такие формы, как атеросклероз, артериосклероз Менкеберга, артериолосклероз, возрастные склеротические изменения артерий.

II. Заболевания артерий воспалительной и воспалительно-аллергической природы. К ним относятся сифилитический аортит, облитерирующий эндартериит, аллергические васкулиты, ревматоидный артериит и др.

28.3. Какие процессы составляют патогенетическую сущность артериосклероза?

Артериосклероз представляет собой комбинацию четырех процессов: инфильтрации, пролиферации, дегенерации и склерозирования. Разные сочетания этих процессов в разных сосудах определяют “мозаичный” характер артериосклеротических поражений.

1. *Инфильтрация* — проникновение из плазмы крови в сосудистую стенку и отложение в ней липидов, сложных углеводов и белков.

2. *Пролиферация* — размножение гладкомышечных клеток артериальной стенки, в результате чего формируются так называемые фиброзные “бляшки”, выступающие в просвет артерий и нарушающие кровоток в них.

3. *Дегенерация* — термин, который используют для обозначения повреждения и гибели клеток сосудистой стенки, а также развития дистрофических изменений, в том числе *кальциноза*.

4. *Склерозирование* — усиленное образование соединительной ткани, проявляющееся синтезом ее основного межклеточного вещества и волокнистых структур.

28.4. Что такое атеросклероз?

Первоначальный смысл понятия “атеросклероз”, предложенного Маршаном в 1904 г., сводился лишь к двум типам изменений: скопле-

нию липидов в виде кашицеобразных масс во внутренней оболочке артерий (от греч. *athere* — каша) и собственно склерозу — соединительно-тканному уплотнению стенки артерий (от греч. *scleros* — твердый).

Современное толкование атеросклероза гораздо шире. По определению ВОЗ, атеросклероз — это различные сочетания изменений интимы артерий, проявляющиеся в виде очагового отложения липидов, сложных соединений углеводов, элементов крови и циркулирующих в ней продуктов, образования соединительной ткани и отложения кальция.

28.5. Что такое артериосклероз Менкеберга?

Описанная в 1903 г. Менкебергом на примере артерий нижних конечностей человека форма артериосклероза характеризуется поражением средней оболочки (медии) артерий эластического и эластически-мышечного типа и проявляется триадой признаков: *медиа-некрозом, медиакальцинозом и медиасклерозом.*

28.6. Дайте сравнительную характеристику атеросклероза и артериосклероза Менкеберга.

Показатель	Атеросклероз	Артериосклероз Менкеберга
1. Поражается	Интима	Медиа
2. Преобладают процессы	Инфильтрации и пролиферации	Дегенерации и склерозирования
3. Преимущественно откладываются	Липиды (холестерин)	Соли кальция (развивается кальциноз)
4. Проявления:	Стенозирование артерий (образование "бляшек")	Уменьшение эластичности артериальной стенки
5. Последствия:	Ишемия органов и тканей	Аневризмы сосудов (расслоение стенки и разрыв)

28.7. Чем проявляются склеротические изменения кровеносных сосудов?

Склеротически измененные сосуды отличаются повышенной плотностью и хрупкостью. Вследствие снижения эластических свойств они не в состоянии адекватно изменять свой просвет в зависимости от потребности органа или ткани в кровоснабжении.

Первоначально функциональная неполноценность склеротически измененных сосудов, а следовательно, органов и тканей обнаруживается только при предъявлении к ним повышенных требований, т.е. при увеличении нагрузки. Дальнейшее прогрессирование атеросклеротиче-

ского процесса может привести к снижению работоспособности и в состоянии покоя.

Сильная степень атеросклеротического процесса, как правило, сопровождается сужением и даже полным закрытием просвета артерий. При медленном склерозировании артерий в органах с нарушенным кровоснабжением происходят атрофические изменения с постепенным замещением функционально активной паренхимы соединительной тканью.

Быстрое сужение или полное перекрытие просвета артерий часто ведет к омертвлению участка органа с нарушенным кровообращением, т.е. к *инфаркту*. *Инфаркт миокарда* — наиболее часто встречающееся и наиболее грозное осложнение атеросклероза венечных артерий.

28.8. Как в эксперименте моделируют атеросклероз?

В 1912 г. Н.Аничков и С.Халатов предложили способ моделирования атеросклероза у кроликов путем введения внутрь *холестерина* (через зонд или примешивая его к обычному корму). Выраженные атеросклеротические изменения развиваются через несколько месяцев при ежедневном применении 0,5–0,1 г холестерина на 1 кг массы тела. Как правило, им сопутствует повышение уровня холестерина в сыворотке крови (в 3–5 раз по сравнению с исходным), что явилось основанием для предположения о ведущей патогенетической роли в развитии атеросклероза *гиперхолестеринемии*. Эта модель легко воспроизводима не только у кроликов, но и у кур, голубей, обезьян, свиней.

У собак и крыс, резистентных к действию холестерина, атеросклероз воспроизводится путем комбинированного влияния холестерина и метилтиоурацила, который подавляет функцию щитовидной железы. Такое сочетание двух факторов (экзогенного и эндогенного) ведет к длительной и резкой гиперхолестеринемии. Добавление к пище сливочного масла и солей желчных кислот также способствует развитию атеросклероза.

У кур (петухов) экспериментальный атеросклероз аорты развивается после длительного воздействия диэтилстильбестролом. В этом случае атеросклеротические изменения проявляются на фоне эндогенной гиперхолестеринемии, возникающей вследствие нарушения гормональной регуляции обмена веществ.

28.9. Что такое факторы риска атеросклероза? Что к ним относится?

Факторами риска атеросклероза называют совокупность внутренних и внешних условий, которые во много раз повышают вероятность развития этого заболевания у человека.



Н.Н.Горев
(1900–1992)

Выполненные во многих странах мира эпидемиологические исследования позволяют выделить целый ряд факторов риска атеросклероза.

1. Возраст. Резкое увеличение частоты и тяжести атеросклеротического поражения сосудов в связи с возрастом, особенно заметное после 30 лет, породило у некоторых исследователей представление о том, что атеросклероз — функция возраста и является исключительно биологической проблемой (И.Давыдовский). Большинство ученых, однако, придерживаются мнения, что возрастные и атеросклеротические изменения сосудов — это различные формы артериосклероза, особенно на поздних стадиях их

развития. При этом возрастные изменения сосудов способствуют развитию атеросклеротических поражений.

Указанный аспект проблемы атеросклероза нашел свое отражение в работах Н.Н.Горева и возглавляемой им лаборатории Института геронтологии НАН Украины.

2. Пол. В возрасте 40–70 лет атеросклерозом и инфарктом миокарда атеросклеротической природы мужчины болеют чаще, чем женщины (в среднем в 3–4 раза). После 70 лет заболеваемость атеросклерозом среди мужчин и женщин примерно одинакова. Это свидетельствует о том, что заболеваемость атеросклерозом среди женщин приходится на более поздний период. Указанные различия связаны, с одной стороны, с более низким исходным уровнем холестерина и содержанием его в основном во фракции неатерогенных липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови женщин, с другой, — с антисклеротическим действием женских половых гормонов.

3. Наследственность. Роль наследственного фактора в возникновении атеросклероза подтверждают статистические данные о высокой частоте ишемической болезни сердца в отдельных семьях, а также у однояйцевых близнецов. Речь идет о наследственных формах гиперлипотеинемии и наследственно обусловленных дефектах метаболизма артериальной стенки.

4. Избыточное питание. Опыт стран с высоким жизненным уровнем (США, Швеция, Чехия и др.) убедительно доказывает, что чем больше потребность в энергии удовлетворяется за счет животных жиров и продуктов, содержащих холестерин, тем выше содержание холестерина в крови и процент заболеваемости атеросклерозом. Напротив, в странах, где на долю жиров животного происхождения приходится незначительная часть энергетической ценности суточного рациона (около 10%), заболеваемость атеросклерозом низкая (Япония, Китай).

Существует также зависимость между заболеваемостью атеросклерозом и количеством потребляемого сахара. Если прибавить к этому, что 75–85% больных сахарным диабетом болеют атеросклерозом и умирают от него, у 4/5 больных атеросклерозом установлено понижение толерантности к глюкозе, а 1/3 из них находится в предиабетическом состоянии, то определенную роль в возникновении атеросклероза следует отвести избыточному потреблению углеводов и нарушению их утилизации.

5. Стресс. Существуют наблюдения, свидетельствующие о том, что заболеваемость атеросклерозом выше среди людей “стрессовых профессий”, т.е. профессий, требующих длительного и сильного нервного напряжения (врачи, учителя, преподаватели, работники управленческого аппарата, летчики и др.).

В целом заболеваемость атеросклерозом выше среди городского населения по сравнению с сельским. Это может быть объяснено тем, что в условиях большого города человек чаще подвергается нейрогенным стрессовым влияниям.

6. Гиподинамия. Малоактивный образ жизни, резкое уменьшение физической нагрузки (гиподинамия), свойственные современному человеку, — еще один важный фактор атерогенеза. В пользу этого положения свидетельствуют меньшая заболеваемость атеросклерозом среди работников физического труда и большая — у лиц, занимающихся умственным трудом; более быстрая нормализация уровня холестерина в сыворотке крови, после избыточного поступления его извне, под действием физической нагрузки.

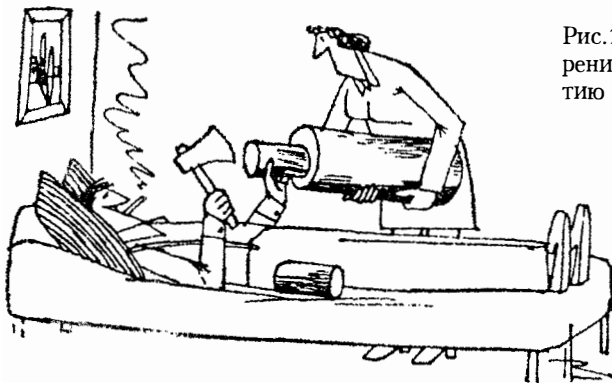


Рис.130. Гиподинамия и курение способствуют развитию атеросклероза

В эксперименте обнаружены выраженные атеросклеротические изменения в артериях кроликов после помещения их в специальные клетки, значительно уменьшающие их двигательную активность. Осо-

бенную атерогенную опасность представляет сочетание малоподвижного образа жизни и избыточного питания.

7. Интоксикация. Влияние алкоголя, никотина, интоксикация бактериального происхождения и интоксикация, вызванная различными химическими веществами (фториды, CO, H₂S, свинец, бензол, соединения ртути), также являются факторами, способствующими развитию атеросклероза. В большинстве рассмотренных интоксикаций отмечались не только общие нарушения жирового обмена, свойственные атеросклерозу, но и типичные дистрофические и инфильтративно-пролиферативные изменения в артериальной стенке.

8. Артериальная гипертензия. Повышенное артериальное давление приобретает значение способствующего развитию атеросклероза фактора в комбинации с другими, особенно если оно превышает 160/90 мм рт.ст. Так, при одинаковом уровне холестерина заболеваемость инфарктом миокарда при гипертензии в пять раз выше, чем при нормальном артериальном давлении. В эксперименте на кроликах, в пищу которых добавляли холестерин, атеросклеротические изменения развиваются быстрее и достигают большей степени на фоне гипертензии.

9. Гормональные нарушения, болезни обмена веществ. В некоторых случаях атеросклероз возникает на фоне предшествующих гормональных нарушений (сахарный диабет, микседема, понижение функции половых желез) или болезней обмена веществ (подагра, ожирение, наследственные формы гиперлипотеинемии и гиперхолестеринемии). Об этиологической роли гормональных нарушений в развитии атеросклероза свидетельствуют и опыты по экспериментальному воспроизведению этой патологии у животных путем влияния на эндокринные железы.

28.10. Какие существуют концепции патогенеза атеросклероза?

Существующие теории патогенеза атеросклероза можно свести к двум, принципиально различающимся по своим ответам на вопрос: что первично, а что вторично при атеросклерозе, другими словами, что является причиной, а что следствием — липоидоз внутренней оболочки артерий или дегенеративно-пролиферативные изменения последней.

Согласно представлениям *Р.Вирхова* и его последователей, при атеросклерозе первоначально развиваются дистрофические изменения внутренней оболочки стенки артерий, а отложение липидов и солей кальция — явление вторичного порядка. Преимуществом данной концепции является то, что она в состоянии объяснить развитие спонтанного и экспериментального атеросклероза как в тех случаях, когда

имеются нарушения холестеринового обмена, так и в тех (что особенно важно), когда их нет. Первостепенную роль авторы этой концепции отводят артериальной стенке, т.е. субстрату, который непосредственно вовлекается в патологический процесс.

В противоположность этим взглядам со времени опытов *Н.Аничкова* и *С.Халатова* успешно развивается концепция о роли в развитии атеросклероза общих метаболических нарушений в организме, сопровождающихся гиперхолестеринемией и гиперлипопротеинемией. С этих позиций атеросклероз — следствие первичной диффузной инфильтрации липидов, в частности холестерина, в неизмененную внутреннюю оболочку артерий. Дальнейшие изменения в сосудистой стенке (явления мукоидного отека, дистрофические изменения волокнистых структур и клеточных элементов субэндотелиального слоя, продуктивные изменения) развиваются в связи с наличием в ней липидов, т.е. являются вторичными.

28.11. В чем сущность плазменной теории патогенеза атеросклероза?

В соответствии с *плазменной теорией*, основу патогенеза атеросклероза и инфильтрации сосудистой стенки, в частности, составляют изменения химического состава плазмы крови, возникающие вследствие общих нарушений липидного обмена в организме.

Приоритет в становлении этой теории принадлежит *Н.Н.Аничкову* и его последователям.

Плазменная теория в своем развитии прошла два этапа.

Первый этап — *холестериновый*. Сущность теории на этом этапе ее развития сводилась к положению: “без холестерина нет атеросклероза”. Считалось, что причиной возникновения инфильтративных изменений артериальной стенки (липоидоза) является увеличение содержания холестерина в плазме крови — гиперхолестеринемия.

После того, как стало известно, что транспорт липидов, в том числе и холестерина, осуществляется в составе липопротеидов, оказалось, что для развития атеросклероза имеет значение не столько гиперхолестеринемия, сколько количественные и качественные изменения липопротеидов плазмы крови. Наступил второй этап развития плазменной теории — *липопротеиновый*. Основой его стало положение: “без атерогенных липопротеидов нет атеросклероза”.



Н.Н.Аничков
(1885–1964)

28.12. Какие функции выполняет в организме холестерин? Чем доказывается его роль в развитии атеросклероза?

О большом физиологическом значении холестерина свидетельствуют следующие факты:

- а) ежедневно с пищей в организм человека поступает 300–500 мг холестерина;
- б) в организме синтезируется (в основном в печени) еще 700–1000 мг холестерина ежедневно;
- в) каждая клетка организма, за небольшим исключением, имеет собственные системы синтеза холестерина, способные обеспечивать потребности клеток в этом веществе.

Такая высокая надежность обеспечения организма холестерином объясняется его важными функциями. Среди них:

1. Мембранная функция. Холестерин является важным компонентом плазматических мембран всех клеток. Его наличие в мембранах обеспечивает такие их свойства: а) механическую прочность; б) жидкостное состояние липидов мембраны; в) проницаемость мембран для ионов и метаболитов; г) электроизоляционные свойства; д) активность некоторых мембранных ферментов; е) способность мембран к слиянию.

2. Метаболическая функция. Холестерин является предшественником целого ряда соединений, выполняющих важные функции в организме. Среди этих веществ:

- а) *желчные кислоты*. На их образование используется 600 мг холестерина ежедневно;
- б) *стероидные гормоны* (глюко- и минералокортикоиды, мужские и женские половые гормоны). Их синтез требует около 40 мг холестерина ежедневно;
- в) *витамин D₃*. Синтезируется в коже под действием ультрафиолетового излучения из 7-дегидрохолестерина.

Роль холестерина в возникновении атеросклероза доказывается прежде всего “холестериновой” моделью этого заболевания, предложенной Н.Аничковым и С.Халатовым (см. вопр. 28.8).

Принципиально возможными являются следующие механизмы развития *гиперхолестеринемии*:

- 1) избыточное поступление холестерина в организм в составе пищи;
- 2) избыточный синтез холестерина в самом организме;
- 3) нарушение выведения холестерина из организма в составе желчи;
- 4) нарушение использования холестерина периферическими клетками.

28.13. Какие изменения липопротеидов плазмы крови способствуют развитию атеросклероза?

В настоящее время показано, что для возникновения атеросклероза большое значение имеют количественные и качественные изменения липопротеидов плазмы крови, получившие обобщенное название “дислипотеинемия атерогенного характера”. Для этого состояния характерны следующие признаки:

а) увеличение содержания в плазме крови богатых холестерином и триглицеридами *липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности*;

б) появление в крови не свойственных для нормы липопротеидов, получивших название “модифицированных”. К ним относятся гликозилированные, ацетоацетилированные липопротеиды, липопротеиды, связанные с продуктами ПОЛ; комплексы липопротеид-антитело и др.;

в) уменьшение содержания в плазме крови *липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)*.

ЛПНП, ЛПОНП и “модифицированные” липопротеиды получили название атерогенных, а ЛПВП — антиатерогенных.

28.14. Каково значение рецепторного аппарата клеток сосудистой стенки в развитии ее атеросклеротических изменений?

В 60-е годы XX в. лауреаты Нобелевской премии Гольдштейн и Браун открыли рецепторный механизм поступления липопротеидов плазмы крови в периферические клетки. Было показано, что в организме существует два механизма транспорта ЛПНП в клетки: *рецепторопосредованный (специфический) и неспецифический*.

Основные различия между этими механизмами представлены в таблице.

Рецепторопосредованный механизм	Неспецифический механизм
Связан со специфическими рецепторами к ЛПНП	Не связан со специфическими рецепторами к ЛПНП, является разновидностью пиноцитоза
Есть во всех клетках	Есть только в клетках макрофагального ряда
Интенсивность его регулируется количеством рецепторов	Интенсивность его не регулируется
Цель: удовлетворение потребности клеток в холестерине	Цель: очищение крови от избытка липопротеидов (гомеостатическая функция)
Не является причиной накопления холестерина в клетках	Является причиной накопления холестерина в клетках

Гольдштейн и Браун показали, что нарушения рецепторного аппарата клеток могут быть причиной развития наследственного атеросклероза (*рецепторная теория*). Было установлено, что у больных с наследственной гиперлипотеинемией IIa типа (увеличено содержание ЛПНП) имеет место генетически обусловленный дефект специфических рецепторов к ЛПНП — у гетерозигот их меньше, чем в норме, а у гомозигот они вообще отсутствуют. Вследствие этого холестерин плазмы не может поступать в периферические клетки (последние обеспечивают им сами себя благодаря собственным системам синтеза), содержание его и ЛПНП в крови увеличивается. Это приводит к активации неспецифического механизма транспорта в макрофагах и, возможно, в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. В результате в указанных клетках накапливаются большие количества холестерина и триглицеридов, и они превращаются в так называемые “пенистые” клетки. Переполненные липидами клетки погибают, и холестерин высвобождается в ткань. Там он в виде кристаллов вновь стимулирует активность макрофагов, и процесс повторяется. Со временем происходит накопление холестерина в интима артерий (липоидоз) и разрастание соединительной ткани, в результате чего формируются атеросклеротические бляшки.

28.15. Каково значение повреждения эндотелия сосудистой стенки в развитии ее атеросклеротических изменений?

Росс и Гломзет предложили теорию, согласно которой инфильтративные изменения при атеросклерозе развиваются не вследствие нарушений липопротеидного состава плазмы крови, а в результате первичного повреждения эндотелия сосудистой стенки (*теория “ответа на повреждение”*). При этом существенно возрастает проницаемость артериальной стенки, и нормальные составные части плазмы крови — липопротеиды, альбумины, фибриноген — проникают в интиму артерий.

Повреждение эндотелия сосудов может быть обусловлено:

- а) механическими и физическими факторами (давление крови, ее турбулентное движение, ионизирующая радиация);
- б) химическими соединениями (никотин, гомоцистеин, большие дозы витамина D);
- в) эндотелиотропными вирусами, токсинами бактерий (например, веротоксин);
- г) иммунными факторами.

В качестве доказательства этой теории приводят следующие факты:

- 1) в эксперименте в местах соскабливания эндотелия специальным катетером развивается липоидоз артериальной стенки;

2) у человека липоидоз наиболее часто возникает в тех участках артерий, которые подвергаются действию гемодинамических факторов, таких как кровяное давление, турбулентный ток крови, удар пульсовой волны. Это дуга и бифуркация аорты, места отхождения и разветвления артерий;

3) у больных артериальной гипертензией значительно возрастает вероятность развития атеросклероза.

28.16. Какими механизмами может быть обусловлено развитие пролиферативных изменений в сосудистой стенке при атеросклерозе?

Для объяснения механизмов размножения клеток в сосудистой стенке в процессе формирования атеросклеротических бляшек было предложено ряд теорий.

1. Теория факторов роста (Росс). В результате повреждения эндотелия сосудистой стенки происходит адгезия и агрегация тромбоцитов, вследствие чего последние высвобождают фактор роста тромбоцитарного происхождения. Он вызывает активацию в гладкомышечных клетках специфических рецепторов, связанных с тирозиновой протеинкиназой. Следствием этого является размножение указанных клеток.

В качестве доказательства этой теории приводят тот факт, что у свиней с наследственной болезнью Виллебранда (эндотелиальные клетки не образуют фактор Виллебранда) не происходит адгезия и агрегация тромбоцитов, не выделяется фактор роста тромбоцитарного происхождения, никогда не развиваются спонтанные и индуцированные атеросклеротические бляшки.

2. Мембранная теория (Джексон, Гогто). При содержании в клетках большого количества свободного холестерина он превращается в эстерифицированную форму. Если для этого оказывается недостаточно жирных кислот, то избыточный холестерин включается в состав плазматических мембран. В результате изменяется жидкостное состояние мембраны, ее основные свойства. Информация об этом неизвестным пока образом поступает в ядро, и клетка начинает делиться, чтобы утилизировать избыточный холестерин, “пустив” его на образование мембран новых клеток.

Доказывается теория тем, что *in vitro* при инкубации гладкомышечных клеток в среде с повышенным содержанием ЛПНП активируются процессы клеточного деления.

3. Моноклональная теория (Бендитт). Согласно этой теории, атеросклеротические бляшки по существу являются доброкачественными опухолями. Под действием мутагенных факторов (табачный дым, вирусы и др.) происходят изменения генома одной из гладкомышечных клеток, а

впоследствии под действием промоторных факторов (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия) эта клетка начинает пролиферировать.

Доказательством теории служит тот факт, что все клетки атеросклеротической бляшки происходят из одной клетки. Это было установлено при изучении изоферментного состава некоторых ферментов, в частности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, в нормальных и атеросклеротически измененных сосудах некоторых популяций людей.

28.17. Какие механизмы могут лежать в основе развития дегенеративных изменений сосудистой стенки при атеросклерозе?

Основу дегенеративных изменений в сосудистой стенке составляет повреждение ее клеток.

Исторически сформировалось несколько течений, объясняющих механизмы такого повреждения.

1. Теория локального воспаления (Вирхов). Многочисленные патогенные агенты (физического, химического, биологического происхождения) повреждают клетки и межклеточное вещество сосудистой ткани артерий. Вследствие альтерации развивается локальное воспаление сосудистой стенки и дистрофические изменения в ней.

Существование большого количества агентов, способных вызывать повреждение стенки артерий и развитие атеросклеротических изменений в эксперименте, является одним из веских доказательств этой теории.

2. Теория энергодефицита (Ю.Быць, А.Атаман). Многие патогенные факторы, действующие на сосудистую стенку (гипоксия, голодание, дефицит витаминов, яды, токсины и др.), первично нарушают процессы энергетического обмена в ней. Это вызывает обусловленное дефицитом АТФ повреждение клеток и уменьшает активную резистентность сосудов к действию других повреждающих факторов. Конечным результатом является развитие дегенеративных изменений в артериальной стенке (в частности, кальциноза) с последующим ее склерозированием.

Доказательства рассматриваемой концепции см. в опр. 28.18.

3. Пероксидная теория (О.Воскресенский). Повреждение клеток сосудистой стенки и ее внеклеточных компонентов, в частности эластических и коллагеновых волокон, происходит вследствие активации реакций свободнорадикального окисления и образования большого количества пероксидных соединений. Причиной появления последних могут быть: а) самоокисление липидов; б) действие факторов, активирующих свободнорадикальное окисление (радиация, вещества-окислители); в) недостаточность антиоксидантов.

Доказательствами теории служат следующие факты:

а) длительное пребывание кроликов (на протяжении 4–6 месяцев) на искусственной диете, полностью лишенной антиоксидантов, сопровождается появлением в артериальной стенке животных выраженных дегенеративных изменений;

б) в очагах дегенеративных изменений в сосудистой стенке всегда обнаруживается большое количество промежуточных и конечных продуктов перекисидного окисления липидов;

в) у человека регистрируется сезонный характер обострений атеросклероза. Весной, когда у многих развивается состояние антиоксидантной недостаточности, такие обострения возникают чаще.

28.18. Чем доказывається роль первичных нарушений энергообеспечения сосудистой стенки в развитии ее дегенеративных и склеротических изменений?

Существует две группы доказательств.

I. Анализ многочисленных научных данных позволил выделить определенную закономерность. Сущность ее сводится к следующему положению: *чем ниже интенсивность энергетического обмена стенки кровеносных сосудов, тем выше их чувствительность к развитию дегенеративных и склеротических поражений*. Об этом свидетельствует целый ряд фактов:

а) виды животных с высокой интенсивностью энергетического обмена в стенке артерий (крысы, собаки) характеризуются высокой резистентностью к атеросклерозу, и наоборот, кролики и человек, у которых отмечается низкий уровень энергообеспечения сосудов, являются высоковосприимчивыми к развитию склеротических поражений;

б) молодые животные, у которых интенсивность энергетического обмена сосудистой стенки значительно выше, чем у старых, являются более устойчивыми к развитию атеросклероза;

в) артерии с более низким уровнем энергетического обмена (грудная и брюшная аорты) поражаются чаще по сравнению с артериями, у которых энергетический обмен более интенсивный (легочная артерия);

г) вены, интенсивность энергообеспечения которых в 4–5 раз выше, чем крупных артерий, никогда не поражаются атеросклерозом.

II. Экспериментальные доказательства:

а) первичное нарушение энергетического обмена артериальной стенки ядами, являющимися ингибиторами метаболизма (моноиодоацетат, фторид натрия, этилмеркурхлорид), вызывает развитие выраженных дистрофически-склеротических поражений артериальных сосудов (Ю.Быць);

б) угнетение энергетического обмена венозной стенки теми же факторами снимает высокую резистентность вен к действию повреждающих факторов (больших доз витамина D, адреналина) (А.Атаман).

28.19. Какие механизмы могут лежать в основе собственно склерозирования сосудистой стенки?

Сложные механизмы развития соединительной ткани в стенке сосудов пытаются объяснить ряд теорий.



К.Рокитанский
(1804–1878)

1. Тромбогенная теория (Рокитанский, Дьюгид). Первопричиной развития фиброзных бляшек в артериальной стенке считает образование тромбов на внутренней поверхности артерий. Со временем происходит организация этих тромбов, и они превращаются в фиброзные бляшки, уменьшающие просвет сосудов. Постоянное обнаружение в атеросклеротических бляшках организма человека продуктов крови, в частности фибрина, делает эту концепцию жизнеспособной и в настоящее время.

2. Аноксемическая теория (Купер). Стенка артерий характеризуется плохими условиями кислородного обеспечения, поскольку во внутренней и средней ее оболочках отсутствуют *vasa vasorum*. Это обстоятельство делает ее весьма уязвимой к действию факторов, ухудшающих снабжение кислородом. Так, образование липидной пленки на поверхности интимы в условиях гиперлипемии может привести к уменьшению напряжения кислорода в сосудистой стенке ниже критического уровня, после чего стимулируется разрастание соединительной ткани (склерозирование). Тот факт, что все виды гипоксии способствуют развитию атеросклероза, следует рассматривать как одно из доказательств этой теории.

3. Теория старения (И.Давыдовский). Атеросклероз является одним из местных проявлений общего процесса старения, для которого характерны изменения соединительной ткани во всех органах и тканях. С этой точки зрения атеросклероз является обязательным атрибутом старения.

28.20. Чем могут проявляться нарушения функции резистивных сосудов (сосудов сопротивления)? Какие изменения регуляторных механизмов могут их обуславливать?

Нарушения функции резистивных сосудов ведут к изменениям периферического сосудистого сопротивления и проявляются расстройствами артериального давления: его увеличением (*артериальной гипертензией*) и уменьшением (*артериальной гипотензией*).

Указанные нарушения могут быть обусловлены изменениями функции регуляторных систем организма, обеспечивающих постоянство артериального давления.

Увеличение артериального давления может быть связано с: а) увеличением активности *прессорных систем* организма; б) уменьшением активности *депрессорных* его систем. Соответственно развитие артериальной гипотензии может быть обусловлено: а) уменьшением активности прессорных систем и б) увеличением активности депрессорных систем организма.

28.21. Какие нейрогуморальные системы принимают участие в регуляции артериального давления?

В зависимости от направленности действия все системы, принимающие участие в регуляции артериального давления, подразделяют на две группы: повышающие артериальное давление (прессорные) и понижающие его (депрессорные).

К *прессорным* относятся: а) симпатoadреналовая система; б) ренин-ангиотензинная система; в) альдостерон-вазопрессиновая система; г) глюкокортикоиды.

Депрессорное действие оказывают: а) рефлексы с барорецепторов дуги аорты и синокаротидной зоны (барорецепторные рефлексы); б) простагландины А, Е, I; в) калликреин-кининовая система; г) предсердный натрийуретический гормон.

28.22. Что такое первичная и вторичная артериальная гипертензия?

Различают первичную и вторичную артериальную гипертензию.

При *первичной артериальной гипертензии* повышение артериального давления не может быть связано с конкретным заболеванием или патологическим процессом в тех или иных органах и системах: причина повышения артериального давления остается неясной. Для обозначения этой формы гипертензии в разных странах используют два равнозначных термина: "*эссенциальная гипертония*" и "*гипертоническая болезнь*".

Вторичная артериальная гипертензия возникает как следствие патологических процессов в разных органах и системах. Она характерна для:

- а) заболеваний почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз почек и др.);
- б) опухолей надпочечников (феохромоцитома, альдостерома);
- в) поражений сердца и сосудов (некоторые пороки сердца, коарктация аорты);

г) заболеваний нервной системы (бульбарный полиомиелит, энцефалиты; травмы, сотрясения мозга и др.).

Во всех этих случаях причина гипертензии ясна. Ее устранение, как правило, приводит к нормализации артериального давления.

28.23. Какие выделяют гемодинамические варианты артериальной гипертензии?

Поскольку величина артериального давления определяется общим законом гемодинамики, согласно которому

$$P=QR,$$

где P — артериальное давление; Q — минутный объем сердца; R — общее периферическое сопротивление, то артериальная гипертензия может быть обусловлена увеличением минутного объема сердца Q , увеличением общего периферического сопротивления R или тем и другим вместе.

В соответствии с этим выделяют три гемодинамических варианта артериальной гипертензии.

1. *Гиперкинетический тип.* Обусловлен существенным увеличением работы сердца, в результате чего возрастает его минутный объем Q .

2. *Эукинетический тип.* Возникает при умеренном увеличении минутного объема сердца Q и общего периферического сопротивления R .

3. *Гипокинетический тип.* Его развитие связано с существенным увеличением общего периферического сопротивления R .

28.24. Какие существуют экспериментальные модели артериальной гипертензии?

Ни одно заболевание человека не имеет такого большого количества разнообразных моделей, как артериальная гипертензия. В настоящее время артериальную гипертензию изучают на мышах, крысах, кроликах, кошках, собаках, свиньях, обезьянах.

По методам воспроизведения все модели артериальной гипертензии можно разделить на несколько больших групп.

I. Нарушение функции центральной нервной системы:

а) “сшибка” (столкновение) процессов условного возбуждения и торможения, приводящая к развитию у животных (собак, обезьян) невроза;

б) моделирование психоэмоционального напряжения путем создания зоосоциального конфликта (у обезьян), изменений биоритмов, иммобилизации животных;

в) электрическая и химическая стимуляция лимбических структур головного мозга.

II. Нарушение мозгового крово- и лимфообращения:

- а) одно- и двусторонняя перевязка питающих мозг сонных и позвоночных артерий (*центрально-ишемическая артериальная гипертензия*);
- б) блокада лимфооттока по перинеуральным и периваскулярным лимфатическим путям с помощью каолина, вводимого в большую цистерну мозга.

III. Нарушение функции депрессорных регуляторных систем:

- а) двустороннее перерезание у кроликов и собак депрессорных и синусных нервов, в результате чего снимаются тормозящие влияния с барорецепторов рефлексогенных зон дуги аорты и каротидного синуса (*рефлексогенная гипертензия*, или *гипертензия расторможения*);
- б) центральная деафферентация барорецепторов, вызываемая повреждением ядра солитарного тракта;
- в) подавление синтеза простагландинов с помощью индометацина.

IV. Нарушение функции почек:

- а) сужение обеих почечных артерий или сужение одной почечной артерии с удалением второй контрлатеральной почки (*реноваскулярная гипертензия*). Возникновение артериальной гипертензии в этом случае связано с активацией ренин-ангиотензинной системы;
- б) удаление обеих почек и перевод животных на гемодиализ для предотвращения уремии (*ренопривная гипертензия*). Ее развитие объясняют прекращением депрессорных функций почек;
- в) обертывание почек целлофаном, шелком. При этом возникает перинефрит: сдавливается почечная паренхима, развивается венозный застой и гипоксия почек, активируется ренин-ангиотензинная система.

V. Нарушение гормонального состояния;

- а) введение животным адреналина;
- б) введение вазопрессина;
- в) субтотальное удаление коры надпочечников. При этом происходит усиление регенерации железистой ткани с усиленной продукцией кортикостероидов, особенно альдостерона (*надпочечниково-регенерационная гипертензия*).

VI. Нарушение водно-солевого обмена:

- а) введение животным большого количества поваренной соли (*солевая гипертензия*);
- б) введение минералокортикоидов (дезоксикортикостерона, альдостерона) — *минералокортикоидная гипертензия*;
- в) сочетанное введение поваренной соли и минералокортикоидов.

VII. Модели генетически обусловленной артериальной гипертензии. Во многих лабораториях мира получены чистые линии крыс, характерной особенностью которых является гипертензия, передаваемая по

наследству. Это крысы со спонтанной гипертензией (линия Окамото-Аоки); крысы, предрасположенные к инсультам; новозеландские крысы, миланские крысы; крысы, чувствительные к солевой диете, и др.

28.25. Какова этиология первичной артериальной гипертензии?

В настоящее время выделяют ряд факторов, имеющих непосредственное отношение к возникновению гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии).

1. Психоэмоциональное перенапряжение. Установлено более значительное распространение артериальной гипертензии среди людей, характер работы которых связан с постоянным психоэмоциональным напряжением, например среди телефонисток и телеграфистов, учащихся в период экзаменационной сессии, у детей и подростков, занимающихся в специализированных математических и некоторых других школах с напряженным режимом занятий.

Известно, что во время второй мировой войны в осажденном Ленинграде возникла целая “гипертоническая” эпидемия.



Рис.131. Неотрегированные отрицательные эмоции могут быть причиной гипертонической болезни

Русский ученый Ланг впервые высказал точку зрения, что первопричиной гипертонической болезни являются психоэмоциональные перенапряжения, ведущие к развитию невротических нарушений высшей нервной деятельности и повышению артериального давления как вегетативного компонента этих нарушений. Основную роль Ланг отводил так называемым “неотрегированным” отрицательным эмоциям, т.е. таким, при которых выраженные вегетативные реакции, в частно-

сти со стороны сердечно-сосудистой системы, не сопровождаются адекватными двигательными реакциями.

2. Наследственный фактор. В качестве доказательства значения наследственности в этиологии гипертонической болезни приводят факт совпадения артериальной гипертензии у близнецов, причем у однояйцевых в значительно большей степени, чем у двуяйцевых; более частое распространение артериальной гипертензии среди родственников больных гипертонической болезнью. Наконец, экспериментальные модели генетически обусловленной гипертензии у животных по основным своим характеристикам наиболее близки первичной артериальной гипертензии человека.

3. Чрезмерное потребление поваренной соли. При эпидемиологических исследованиях отмечена низкая заболеваемость гипертонической болезнью представителей некоторых этнических групп, обитающих в разных регионах нашей планеты: гренландских эскимосов, аборигенов гор Китая и Австралии, некоторых племен индейцев, обитающих в Панаме. Общим для всех этих народностей является потребление малых количеств поваренной соли (1–2 г в день) по сравнению с другими людьми, потребляющими ее 10–15 г в день.

Наряду с этим там, где соли потребляется больше, первичная артериальная гипертензия обнаруживается чаще. Высокая заболеваемость гипертонической болезнью отмечена среди негритянского населения Багамских островов, в некоторых регионах Японии, где потребление соли достигает 20–50 г в сутки.

В эксперименте артериальную гипертензию можно получить путем скамливания животным поваренной соли.

28.26. Какие существуют концепции патогенеза первичной артериальной гипертензии?

В настоящее время представления о патогенезе гипертонической болезни развиваются в основном в рамках двух концепций: дисрегуляторной и мембранной.

Дисрегуляторная концепция объясняет возникновение первичной артериальной гипертензии нарушениями механизмов регуляции артериального давления.

В основе *мембранной концепции* лежит положение о том, что первичная артериальная гипертензия возникает как следствие первичных нарушений в гладкомышечных клетках артериол.

28.27. Каков патогенез первичной артериальной гипертензии с точки зрения дисрегуляторной концепции ее развития?

В патогенезе гипертонической болезни различают две фазы: гиперкинетическую и гипокинетическую.

Гиперкинетическая фаза характеризуется преимущественно увеличением минутного объема сердца, следствием чего и является повышение артериального давления (рис. 132).

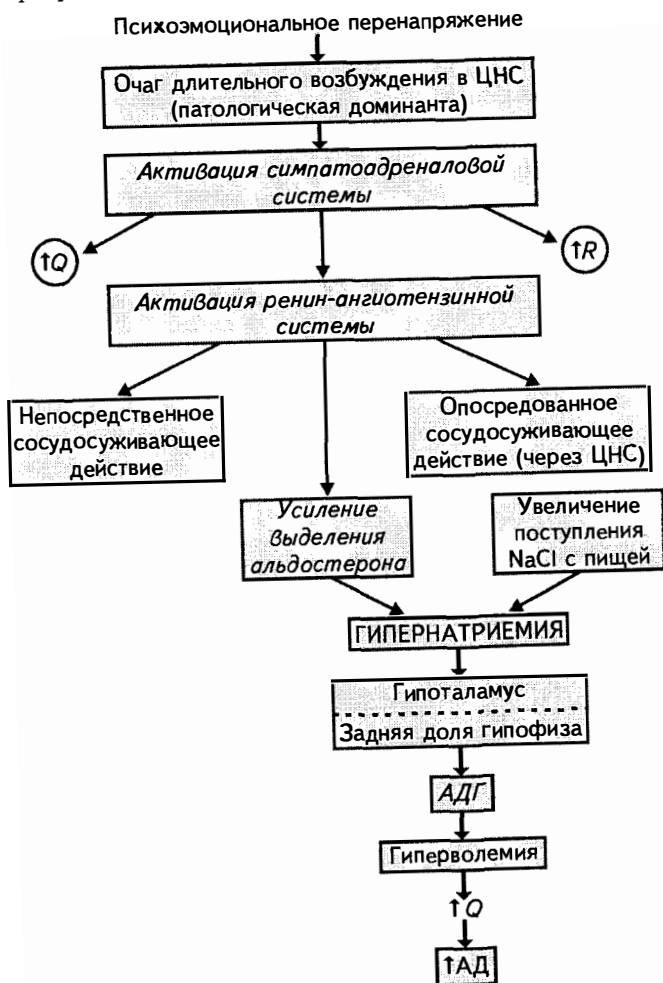


Рис.132. Механизмы гиперкинетической фазы развития первичной артериальной гипертензии:

Q – минутный объем сердца; R – общее периферическое сопротивление; АД – артериальное давление; АДГ – антидиуретический гормон

В ее развитии выделяют ряд последовательных этапов.

I этап — активация симпатoadреналовой системы. Происходит в результате частых стрессов, психоэмоциональных перенапряжений, вызывающих появление очагов постоянного длительного возбуждения в центральной нервной системе (патологическая доминанта). Выделяемые при этом катехоламины вызывают, по меньшей мере, три важных для дальнейшего развития гипертензии эффекта:

- а) увеличивают минутный объем сердца;
- б) увеличивают общее периферическое сопротивление;
- в) вызывая спазм приносящих артериол почек и непосредственно действуя на клетки юкстагломерулярного аппарата, способствуют выделению ренина в кровь.

II этап — активация ренин-ангиотензинной системы. Поступление ренина в кровь вызывает ряд последовательных биохимических реакций, в результате которых образуется ангиотензин II и ангиотензин III. С этими пептидами связаны следующие изменения:

- а) сокращение гладких мышц артериол (ангиоспазм);
- б) возбуждение структур центральной нервной системы, принимающих участие в регуляции артериального давления;
- в) высвобождение в кровь альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников.

III этап — активация альдостерон-вазопрессиновой системы. Поступление в кровь альдостерона, а также увеличенное поступление в организм хлорида натрия вызывают развитие гипернатриемии и повышение в связи с этим осмотического давления плазмы крови. Возбуждение центральных и периферических осморецепторов, наступающее в этих условиях, активирует секрецию вазопрессина (антидиуретического гормона) в ядрах гипоталамуса. Вазопрессин, оказывая влияние на почки, вызывает увеличение факультативной реабсорбции воды. Это, в свою очередь, ведет к увеличению объема циркулирующей крови (гиперволемия), минутного объема сердца, а следовательно, и артериального давления. Указанный механизм дополняется непосредственным сосудосуживающим действием вазопрессина.

Гипокинетическая фаза характеризуется необратимыми структурными изменениями резистивных сосудов, в результате чего общее периферическое сопротивление и артериальное давление постоянно увеличены (рис. 133).

В развитии этой фазы можно выделить ряд последовательных стадий:

- 1) *ауторегуляторный спазм артериол.* Возникает как следствие увеличения минутного объема сердца. Является реакцией, направленной на поддержание постоянства кровотока в тканях (предупреждает поступление избыточного количества крови);

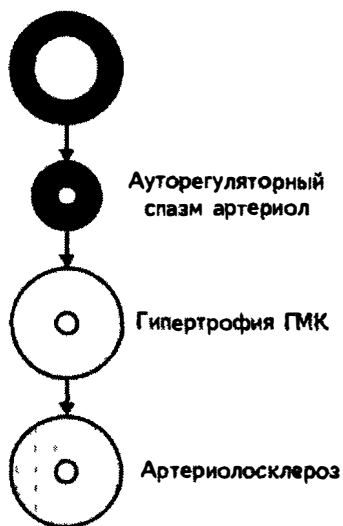


Рис.133 Механизмы гипокINETической фазы развития первичной артериальной гипертензии

2) *гипертрофия гладких мышц артериол*. Является структурным проявлением гиперфункции гладких мышц, возникающей при часто повторяющихся спазмах;

3) *артериолосклероз*. Гипертрофированные гладкомышечные клетки постепенно претерпевают дистрофические изменения и погибают, происходит их замещение соединительной тканью — развивается артериолосклероз. Артериолы превращаются в ригидные соединительно-тканые трубки, не способные ни к сокращению, ни к расслаблению. Общее периферическое сопротивление, а следовательно, и артериальное давление постоянно увеличены. Нарушается питание жизненно важных органов: головного мозга, сердца, почек. Возможен разрыв измененных артериол — тогда развивается кровоизлияние. Наиболее опасным осложнением является кровоизлияние в мозг — *геморрагический инсульт*.

28.28. В чем сущность мембранной концепции патогенеза первичной артериальной гипертензии?

Авторы мембранной концепции (Ю.Постнов, Р.Орлов) главную роль в развитии гипертонической болезни отводят непосредственно обусловленным нарушениям ионных насосов мембран гладкомышечных клеток.

В рамках этой концепции в настоящее время развивается два направления, изучающих роль Ca - и Na-K -насосов в нарушении функции гладкомышечных клеток артериол.

1. Дефекты Ca -насосов клеточных мембран приводят к нарушению удаления ионов кальция из цитоплазмы клеток и увеличению их внутриклеточной концентрации. Это вызывает постоянную контрактуру (пересокращение) гладких мышц артериол, что проявляется увеличением общего периферического сопротивления и артериального давления. Кроме того, избыток ионов Ca^{2+} в цитоплазме клеток вызывает их повреждение (см. разд. 11) и является, таким образом, предпосылкой развития артериолосклероза.

2. Угнетение работы Na-K -насосов плазматической мембраны гладкомышечных клеток является одним из признаков первичной ар-

териальной гипертензии. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что у многих больных гипертонической болезнью обнаруживается так называемый *эндогенный строфантиноподобный фактор*, который, как и известные сердечные гликозиды (строфантин, оубаин), угнетает работу Na-K-насосов.

В результате нарушений деятельности Na-K-насосов в цитоплазме постепенно увеличивается концентрация ионов Na^+ и возникает отек гладкомышечных клеток артериол. Это имеет несколько следствий

- а) утолщение стенки и уменьшение просвета артериол;
- б) увеличение чувствительности гладкомышечных клеток к действию эндогенных катехоламинов;
- в) повреждение и гибель клеток с последующим развитием артериосклероза.

Все перечисленные изменения вызывают стойкое увеличение общего периферического сопротивления и повышение артериального давления.

28.29. Как классифицируют артериальную гипотензию? Какие гемодинамические факторы могут лежать в основе ее развития?

Артериальная гипотензия (стойкое понижение артериального давления) наблюдается чаще у лиц астенической конституции и проявляется общей адинамией, быстрой утомляемостью, тахикардией, одышкой, головокружением, головной болью, обмороками и депрессивным состоянием с периодическим повышением нервной возбудимости.

Артериальную гипотензию классифицируют следующим образом.

I. *Физиологическая* (не сопровождается болезненными симптомами).

II. *Патологическая* (с характерным симптомокомплексом):

1. Острая.

2. Хроническая:

а) симптоматическая (вторичная);

б) нейроциркуляторная дистония гипотензивного типа (первичная).

Патогенетически, учитывая, что уровень артериального давления определяется величиной сердечного выброса, количеством циркулирующей крови и тонусом резистивных сосудов, возможны три гемодинамические формы артериальной гипотензии:

1) *связанная с недостаточностью сократительной функции сердца;*

2) *вызванная уменьшением количества циркулирующей крови;*

3) *возникающая вследствие понижения тонуса резистивных сосудов.*

28.30. Каковы причины и механизмы развития хронической артериальной гипотензии?

Симптоматическая (вторичная) хроническая артериальная гипотензия является следствием ряда общих соматических острых и хронических заболеваний сердца (пороки, миокардит, инфаркт миокарда), головного мозга (комация), легких (крупозная пневмония), печени (гепатит, механическая желтуха), крови (анемия), эндокринных желез, а также экзогенных интоксикаций.

В отношении *нейроциркуляторной (первичной)* артериальной гипотензии считают, что ее основным этиологическим и патогенетическим фактором, как и гипертонической болезни, является перенапряжение основных процессов коры большого мозга (возбуждения и торможения). Однако, в отличие от первичной гипертензии, наблюдается превалирование торможения и распространение его на подкорковые вегетативные образования, в частности на сосудодвигательный центр.

28.31. Какие общие и местные расстройства гемодинамики могут быть связаны с первичными нарушениями функции емкостных сосудов?

К емкостным сосудам принадлежат вены, депонирующие кровь с целью ее распределения и возврата к сердцу. Было отмечено, что в сосудах области низкого давления содержится 70–80% общего объема крови. О важной функциональной значимости венозного отдела свидетельствует хотя бы тот факт, что одномоментное уменьшение его емкости всего на 3% удваивает венозный возврат к сердцу, а при одинаковых по величине сдвигах давления в артериальной и венозной системах объем последней изменяется примерно в 30 раз сильнее, чем артериальной.

С учетом сказанного был сделан вывод о том, что уже незначительные нарушения функции со стороны емкостных сосудов могут приводить к существенным нарушениям общей гемодинамики. Такие расстройства могут проявляться двумя типами изменений:

а) развитием *артериальной гипертензии* при увеличении тонуса гладких мышц венозных сосудов, вследствие чего увеличивается диастолический приток крови к сердцу;

б) возникновением *артериальной гипотензии* — острой (коллапса) или хронической — при быстроразвивающемся или длительном увеличении емкости венозной системы.

Местные расстройства кровообращения, связанные с нарушением функции вен, приводят к развитию *венозной гиперемии* (см. разд. 13).

29. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

29.1. Что такое недостаточность внешнего дыхания?

Недостаточность внешнего дыхания — это патологическое состояние, при котором система внешнего дыхания не способна обеспечить нормальный состав газов крови (газовый гомеостаз).

29.2. Как классифицируют дыхательную недостаточность?

I. По клиническому течению различают острую и хроническую недостаточность дыхания.

Острая недостаточность развивается на протяжении нескольких дней, часов и даже минут. Ее примером может быть асфиксия (см. вопр. 29.16).

Хроническая недостаточность развивается на протяжении длительного времени и является следствием заболеваний бронхов и легких (хроническая пневмония, пневмосклероз, эмфизема легких и др.).

II. По выраженности клинических признаков недостаточность дыхания может быть компенсированной и декомпенсированной.

При *компенсированной недостаточности* газовый состав крови еще не изменен (срабатывают компенсаторные защитные механизмы); при *декомпенсированной* — газовый гомеостаз нарушен.

III. По патогенезу выделяют две разновидности: а) *вентиляционную* и б) *паренхиматозную* недостаточность внешнего дыхания.

29.3. Что такое вентиляционная недостаточность дыхания? Чем она проявляется?

Вентиляционная недостаточность дыхания возникает вследствие нарушений обмена газов между атмосферным воздухом и альвеолами легких, т.е. в результате нарушений легочной вентиляции (гиповентиляции).

Для этого вида дыхательной недостаточности характерны следующие нарушения гомеостаза:

- 1) уменьшение напряжения кислорода (pO_2) в артериальной крови — *гипоксемия*;
- 2) увеличение напряжения углекислого газа (pCO_2) в артериальной крови — *гиперкапния*;
- 3) *газовый ацидоз*.

Для характеристики вентиляционной недостаточности используют показатели легочных объемов и емкостей (рис. 134).

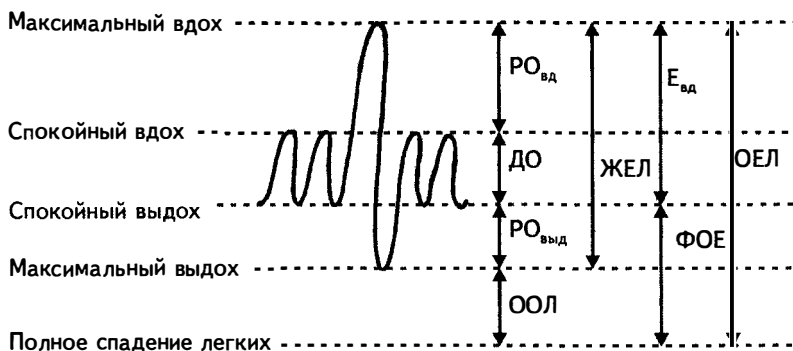


Рис.134. Легочные объемы и емкости:

ДО — дыхательный объем; $PO_{вд}$ — резервный объем вдоха; $PO_{выд}$ — резервный объем выдоха; ООЛ — остаточный объем легких; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; $E_{вд}$ — емкость вдоха; ФОЕ — функциональная остаточная емкость; OEЛ — общая емкость легких.

29.4. Назовите причины вентиляционной недостаточности дыхания.

I. Внелегочные причины. Непосредственно не связаны с нарушениями бронхов и легких. К ним относятся:

а) *нарушение функции дыхательного центра.* Может быть следствием прямого действия на центральную нервную систему различных патогенных факторов или рефлекторного влияния (на хемо-, барорецепторы и т.д.). Недостаточность дыхания возникает при уменьшении глубины, частоты дыхания, при различных видах периодического и терминального дыхания;

б) *нарушение функции мотонейронов спинного мозга.* Функция мотонейронов спинного мозга, иннервирующих дыхательные мышцы, может быть нарушена при развитии опухоли в спинном мозге, при сирингомиелии, полиомиелите. Характер и степень нарушения внешнего дыхания при этом зависят от места повреждения спинного мозга (например, при поражении патологическим процессом верхней шейной части спинного мозга нарушается работа диафрагмы) и от количества пораженных мотонейронов;

в) *нарушение функции нервно-мышечного аппарата.* Нарушение вентиляции может возникать при поражении нервов, иннервирующих дыхательные мышцы (воспаление, авитаминоз, травма), при затруднении передачи мышцам нервного импульса (миастения, ботулизм, столбняк), при нарушении функции самих дыхательных мышц (миозит, дистрофия).

Из мышц, принимающих участие в акте дыхания, большое значение имеет диафрагма. Нарушение работы диафрагмы может привести к значительному расстройству дыхания, что бывает, в частности, при поражении п. phrenicus. В этом случае возникают парадоксальные движения диафрагмы: вверх — при вдохе, вниз — при выдохе.

При клонических судорогах мышц диафрагмы появляется *икота*, во время которой воздух втягивается в легкие;

г) *нарушение подвижности грудной клетки*. Все патологические процессы, ограничивающие подвижность грудной клетки, ограничивают растяжение легких и, следовательно, влияют на альвеолярную вентилизацию. К ним относятся врожденная или приобретенная деформация ребер и позвоночного столба, окостенение реберных хрящей, сращение листков плевры, асцит, метеоризм, большая тучность. Движения грудной клетки могут ограничиваться также резкими болевыми ощущениями, возникающими во время дыхания, например, при межреберной невралгии, воспалении и т.д.;

д) *нарушение целостности грудной клетки и плевральной полости*. Целость плевральной полости обеспечивает создание постоянного транспульмонального давления, которое поддерживает легкое в расправленном состоянии. Во время вдоха, когда объем грудной клетки увеличивается, транспульмональное давление возрастает до тех пор, пока не преодолеет эластическую тягу легких, вследствие чего альвеолы расширяются. В том случае, когда целостность плевральной полости нарушается и в нее попадает атмосферный воздух, транспульмональное давление снижается, а легкое спадается (развивается пневмоторакс).

II. Легочные причины. Связаны с патологическими процессами в легких и воздухоносных путях. К ним относятся:

а) *нарушение проходимости воздухоносных путей* (бронхиты, бронхиальная астма, злокачественные опухоли);

б) *нарушения эластических свойств легочной ткани* (эмфизема, пневмосклероз);

в) *уменьшение количества функционирующих альвеол* (пневмония, отек легких, ателектаз, пневмоторакс).

29.5. Какие выделяют патогенетические варианты вентилиционной недостаточности дыхания?

1. *Дисрегуляторная недостаточность* (нарушения центральной регуляции дыхания).

2. *Рестриктивная недостаточность*.

3. *Обструктивная недостаточность*.

29.6. Чем могут проявляться нарушения центральной регуляции внешнего дыхания?

При патологии под влиянием рефлекторных, гуморальных или других воздействий на дыхательный центр могут изменяться *ритм, глубина и частота дыхания*, а также возникать *одышка*. Эти изменения могут быть проявлением компенсаторных реакций организма, направленных на поддержание постоянства газового состава крови, или проявлением нарушений нормальной регуляции дыхания, ведущих к нарушению альвеолярной вентиляции, к недостаточности дыхания.

Изменения центральной регуляции дыхания могут проявляться следующими его типами.

1. Брадипноэ — *редкое дыхание*. Механизм развития редкого дыхания заключается в изменении характера нервной импульсации, идущей от различных рецепторов к дыхательному центру, или в первичном нарушении деятельности самих дыхательных нейронов.

Рефлекторное уменьшение частоты дыхания может наблюдаться при повышении артериального давления (рефлекс с барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса), при гипероксии (вследствие периодического возбуждения хеморецепторов, чувствительных к понижению напряжения кислорода в артериальной крови).

Глубокое редкое дыхание может появиться при повышении сопротивления движению воздуха в верхних дыхательных путях — *стенотическое дыхание*. В этом случае вдох и выдох совершаются медленнее, чем обычно. В установлении такого типа дыхания определенную роль играют импульсы, поступающие в дыхательный центр от межреберных мышц, работающих с повышенной нагрузкой. Кроме того, имеет значение запаздывание в этом случае тормозящего рефлекса Геринга-Брейера.

Брадипноэ может развиваться в результате непосредственного действия патогенных факторов на дыхательный центр, снижающего возбудимость дыхательных нейронов. Угнетение дыхательного центра возможно при длительной и тяжелой гипоксии (в условиях разреженной атмосферы, при недостаточности кровообращения и др.), при воздействии веществ, обладающих наркотическим действием, при некоторых органических поражениях головного мозга (воспаление, нарушение мозгового кровообращения, отек и др.) и функциональных расстройствах центральной нервной системы (невроз, истерические реакции). Во всех этих случаях редкое дыхание может сопровождаться уменьшением его глубины, что приводит к снижению альвеолярной вентиляции и развитию недостаточности дыхания. .

2. Полипноэ (тахипноэ) — *частое поверхностное дыхание*. В основе развития полипноэ лежит рефлекторная перестройка работы

дыхательного центра. У некоторых животных (например, у собак) частое поверхностное дыхание возникает при действии высокой температуры. У человека полипноэ может наблюдаться при лихорадке, функциональных нарушениях центральной нервной системы (истерия), поражении легких (ателектаз, пневмония, застойные явления).

Кроме того, к развитию полипноэ может привести боль, локализующаяся в областях тела, участвующих в дыхательном акте (грудная клетка, брюшная стенка, плевра). Боль приводит к ограничению глубины дыхания и увеличению его частоты (щадающее дыхание).

Полипноэ снижает эффективность дыхания, так как при этом значительно уменьшается альвеолярная вентиляция и газообмен, в основном, происходит в “мертвом” пространстве.

3. *Гиперпноэ — глубокое частое дыхание.* В условиях патологии гиперпноэ развивается при интенсивной рефлекторной или гуморальной стимуляции дыхательного центра, например, при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе или при повышении в нем концентрации CO_2 , при анемии, ацидозе и т.д.

Крайняя степень возбуждения дыхательного центра проявляется в виде *дыхания Куссмауля*, которое чаще всего наблюдается у больных в состоянии диабетической комы. Оно представляет собой шумное учащенное дыхание, при котором после глубокого вдоха следует усиленный выдох с активным участием экспираторных мышц.

4. *Апноэ — временная остановка дыхания.* Временная остановка дыхания может быть связана с уменьшением рефлекторной или непосредственной химической стимуляции дыхательного центра. Например, апноэ возникает у животного или человека после пассивной гипервентиляции под наркозом вследствие уменьшения в артериальной крови напряжения CO_2 и прекращается тотчас же, как только содержание CO_2 нормализуется. При быстром повышении артериального давления, например при введении в кровь адреналина, также наблюдается апноэ (рефлекс с барорецепторов). Часто повторяющееся апноэ, нарушающее обычный ритм дыхания, может быть связано со снижением возбудимости нейронов дыхательного центра (гипоксия, интоксикация, органические поражения головного мозга).

5. *Периодическое дыхание* (см. вопр. 29.7).

6. *Терминальное дыхание* (см. вопр. 29.8).

7. *Одышка* (см. вопр. 29.9).

29.7. Что такое периодическое дыхание? Какие известны его формы?

Периодическим дыханием называется такое нарушение ритма дыхания, при котором периоды дыхания чередуются с периода-

ми апноэ. Существует два типа периодического дыхания: дыхание Чейна–Стокса и дыхание Биота.

Дыхание Чейна–Стокса характеризуется нарастанием амплитуды дыхания до выраженного гиперпноэ, а затем уменьшением ее до апноэ, после которого опять наступает цикл дыхательных движений, заканчивающихся также апноэ (рис. 135).

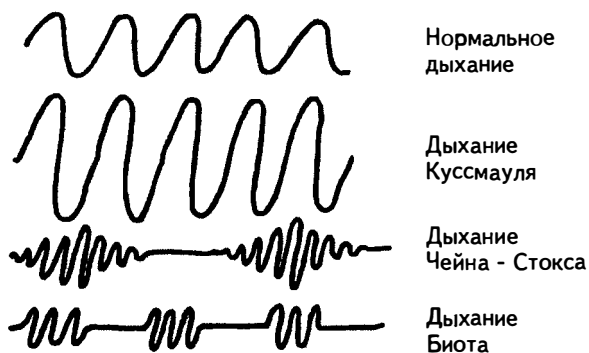


Рис.135. Дыхание Куссмауля и некоторые виды периодического дыхания

Циклические изменения дыхания у человека могут сопровождаться помрачением сознания в период апноэ и его нормализацией в период увеличения вентилиации. Артериальное давление при этом также колеблется, как правило, повышаясь в фазе усиления дыхания и понижаясь в фазе его ослабления.

В большинстве случаев дыхание Чейна–Стокса является признаком гипоксии головного мозга. Оно может возникать при недостаточности сердца, заболеваниях мозга и его оболочек, уремии. Некоторые лекарственные препараты (например, морфин) также могут вызывать дыхание Чейна–Стокса. Его можно наблюдать у здоровых людей на большой высоте (особенно во время сна), у недоношенных детей, что, по-видимому, связано с несовершенством нервных центров.

Патогенез дыхания Чейна–Стокса представляется следующим образом. Клетки коры большого мозга и подкорковых образований вследствие гипоксии угнетаются — дыхание останавливается, сознание исчезает, угнетается деятельность сосудодвигательного центра. Однако хеморецепторы при этом все еще способны реагировать на происходящие изменения содержания газов в крови. Резкого усиления импульсации с хеморецепторов, наряду с прямым действием на центры высокой концентрации углекислого газа и стимулами с барорецепторов вследствие снижения артериального давления, оказывается достаточ-

ным, чтобы возбудить дыхательный центр, — дыхание возобновляется. Восстановление дыхания ведет к оксигенации крови, уменьшающей гипоксию головного мозга и улучшающей функцию нейронов сосудодвигательного центра. Дыхание становится глубже, сознание проясняется, повышается артериальное давление, улучшается наполнение сердца. Увеличивающаяся вентиляция ведет к повышению напряжения кислорода и понижению напряжения CO_2 в артериальной крови. Это в свою очередь приводит к ослаблению рефлекторной и химической стимуляции дыхательного центра, деятельность которого начинает угасать, — наступает апноэ.

Дыхание Биота отличается от дыхания Чейна–Стокса тем, что дыхательные движения, характеризующиеся постоянной амплитудой, внезапно прекращаются, так же как и внезапно начинаются. Чаще всего дыхание Биота наблюдается при менингите, энцефалите и других заболеваниях, сопровождающихся повреждением центральной нервной системы, особенно продолговатого мозга.

29.8. Что такое терминальное дыхание? Чем оно характеризуется?

Терминальным называют дыхание, которое возникает в состояниях, пограничных между жизнью и смертью. Существует два типа терминального дыхания: апнейстическое и гаспинг-дыхание.



Рис. 136. Развитие терминального дыхания после перерезания ствола мозга на разных его уровнях (А, Б, В, Г)

Апнейстическое дыхание характеризуется судорожным непрекращающимся усилием вдохнуть, изредка прерываемым выдохом. В эксперименте оно наблюдается после перерезания у животного обоих блуждающих нервов и мозгового ствола между пневмотаксическим (в ростральной части моста) и апнейстическим (в средней и каудальной частях моста) центрами (рис. 136). Полагают, что апнейстический

центр обладает способностью возбуждать инспираторные нейроны, которые периодически тормозятся импульсами с блуждающего нерва и пневмотаксического центра. Перерезание указанных структур приводит к постоянной инспираторной активности апнейстического центра.

Гаспинг-дыхание — это единичные, редкие, убывающие по силе “вздохи”, которые наблюдаются при агонии, например в заключительной стадии асфиксии. Обычно “вздохи” возникают после временной остановки дыхания (претерминальной паузы). Появление их, возможно, связано с возбуждением клеток, находящихся в каудальной части продолговатого мозга, после выключения функции вышерасположенных отделов мозга.

29.9. Что такое одышка? Каковы механизмы ее развития?

Одышка (диспноэ) — это ощущение недостатка воздуха и связанная с ним потребность усилить дыхание.

Испытывая ощущение недостатка воздуха, человек не только произвольно, но и сознательно увеличивает активность дыхательных движений, стремясь избавиться от этого тягостного ощущения, наличие которого и является самым существенным отличием диспноэ от других видов нарушения регуляции дыхания (гиперпноэ, полипноэ и др.). Поэтому у человека в бессознательном состоянии одышки не бывает.

В условиях патологии одышку могут вызывать следующие процессы: 1) плохая оксигенация крови в легких (снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, нарушение легочной вентиляции и кровообращения в легких); 2) нарушение транспорта газов кровью (анемия, недостаточность кровообращения); 3) затруднение движений грудной клетки и диафрагмы; 4) ацидоз; 5) повышение обмена веществ; 6) функциональные и органические поражения центральной нервной системы (сильные эмоциональные воздействия, истерия, энцефалит, нарушения мозгового кровообращения и др.).

Одышка возникает в случае преобладания возбуждающих вдох влияний над угнетающими или повышения чувствительности к ним дыхательного центра. Важнейшими из этих влияний являются следующие.

1. ***Возбуждение рецепторов, стимулирующих центр вдоха***, которые активируются при сильном уменьшении объема легочных альвеол (более сильном, чем при максимальном выдохе). При патологии может возникнуть постоянная импульсация от этих рецепторов. Например, при застойных явлениях в легких (недостаточность сердца, пневмония) переполненные кровью сосуды, окружающие альвеолы, сдавливают их, емкость альвеол уменьшается, что ведет к возбуждению рецепторов спадения.

2. *Возбуждение рецепторов интерстициальной ткани легких (J-рецепторов)*. Все патологические процессы, ведущие к застойным явлениям в легких (пневмония, недостаточность сердца), могут вызывать длительное возбуждение J-рецепторов и повышенную стимуляцию дыхательных нейронов.

3. *Рефлексы с дыхательных путей*. Могут быть связаны с наличием раздражающих частиц в дыхательных путях (бронхит, пневмония, бронхиальная астма и другие заболевания, при которых в бронхах и альвеолах содержится слизь, экссудат или трансудат).

4. *Рефлексы с барорецепторов аорты и сонной пазухи*. Эти рефлексы включаются в патогенез при кровопотере, шоке, коллапсе. При артериальном давлении, равном 70 мм рт.ст. и ниже, резко уменьшается поток импульсов, в норме оказывающих тормозящее влияние на центр вдоха (путем активации центра выдоха).

5. *Рефлексы с хеморецепторов аорты и сонной пазухи*. При снижении в крови напряжения O_2 , повышении напряжения CO_2 или же увеличении концентрации ионов водорода происходит усиленное возбуждение рецепторов, расположенных в аортальном и каротидном тельцах, и, как следствие, - усиленное возбуждение центра вдоха. Этот механизм играет важную роль в развитии одышки при ацидозе, недостаточности дыхания, при анемии и т. д.

6. *Непосредственная стимуляция нейронов дыхательного центра*. В продолговатом мозге имеются хеморецепторы, избирательно чувствительные к углекислому газу, сильное возбуждение которых при гиперкапнии также способствует развитию одышки.

7. *Рефлексы с дыхательных мышц*. Ощущение недостаточности дыхания может возникнуть при чрезмерном растяжении межреберных мышц и сильном возбуждении рецепторов растяжения, импульсация с которых поступает в высшие отделы головного мозга. Этот механизм включается при уменьшении эластичности легких, сужении верхних дыхательных путей.

8. *Стимуляция дыхательного центра продуктами собственного метаболизма*. Речь идет о накоплении углекислого газа, кислых продуктов обмена и снижении напряжения кислорода непосредственно в первых центрах вследствие нарушения мозгового кровообращения (спазм или тромбоз сосудов головного мозга, отек мозга, коллапс).

Дыхание при одышке, как правило, частое и глубокое. Усиливается как вдох, так и выдох, который теперь носит активный характер и совершается при участии экспираторных мышц. Однако в некоторых случаях может преобладать либо вдох, либо выдох, тогда говорят об инспираторной (усилен вдох) или экспираторной (усилен выдох) одышке. *Инспираторная одышка* наблюдается, например, в

первой стадии асфиксии, при общем возбуждении центральной нервной системы, при физической нагрузке у больных с недостаточностью кровообращения, при пневмотораксе. *Экспираторная одышка* встречается реже и возникает главным образом при бронхиальной астме, эмфиземе, когда при выдохе увеличивается сопротивление току воздуха в нижних дыхательных путях.

29.10. Что такое рестриктивная недостаточность дыхания? Каковы ее причины?

Рестриктивной называют дыхательную недостаточность, связанную с ограничением внешнего дыхания (restrict — ограничение; рис. 137).

Такое ограничение может быть обусловлено:

1) *уменьшением дыхательной поверхности легких*, что бывает после удаления сегмента, доли или целого легкого; при разрушении больших участков легких (туберкулез); в результате спадения легочной ткани (ателектаз, пневмоторакс);

2) *увеличением упругого сопротивления легких* — нарушением их способности расправляться во время вдоха. Такая ситуация закономерно возникает при: а) уменьшении растяжимости легких в связи с замещением эластических структур легочной ткани коллагеновыми (пневмосклероз); б) увеличении силы поверхностного натяжения в альвеолах при нарушениях сурфактанта (уменьшении образования или усиленном разрушении).



Рис.137. Изменения показателей вентиляции легких при рестриктивной дыхательной недостаточности (ДН)

29.11. Что такое пневмоторакс? Когда он возникает?

Пневмотораксом называется скопление воздуха и повышение давления в плевральной полости. Воздух может попасть в полость

плевры при проникающем ранении грудной клетки, разрыве эмфизематозных альвеол на поверхности легкого, распаде легочной ткани (туберкулез, опухоль, абсцесс). При этом полость плевры может сообщаться с легкими и другими воздухоносными органами — пищеводом, желудком, кишкой. Иногда воздух вводят в плевральную полость с лечебной целью.

Если при попадании воздуха в плевральную полость последняя не сообщается с атмосферным воздухом, возникающий пневмоторакс называют *закрытым*, если сообщается, — *открытым*. Наконец, если особенности входного отверстия в полости плевры допускают попадание воздуха во время вдоха, но препятствуют его выходу при выдохе, пневмоторакс называют *клапанным*, или *вентильным*.

29.12. Что такое ателектаз?

Ателектаз — это патологический процесс, при котором прекращается вентиляция альвеол и они спадаются вследствие рассасывания в них воздуха. Факторами, снижающими транспульмональное давление и ведущими к развитию ателектаза, могут быть повышенное давление в плевральной полости (при пневмотораксе, скоплении экссудата), закупорка бронхов большего или меньшего диаметра, заканчивающаяся рассасыванием воздуха в соответствующем участке легкого. Наконец, в патогенезе ателектаза немаловажное значение может иметь дефицит сурфактанта.

29.13. Что такое обструктивная недостаточность дыхания? Когда она развивается?

Обструктивной называют дыхательную недостаточность, возникающую вследствие увеличения аэродинамического сопротивления воздухоносных путей. Основным фактором, вызывающим такое увеличение, является уменьшение радиуса воздухоносных трубок (бронхов, бронхиол).

Причинами обструктивной недостаточности дыхания являются:

- 1) *спазм гладких мышц бронхов* (бронхиальная астма);
- 2) *отек слизистых оболочек* (бронхиты, бронхиолиты).
- 3) *сдавление бронхиол* (эмфизема легких).

29.14. Что такое эмфизема легких? Почему при этом заболевании развивается обструктивная недостаточность дыхания?

Эмфизема — это заболевание легочной паренхимы, которое сопровождается разрушением тонкой сети легочных капиллярных сосудов и альвеолярных перегородок, а также сужением просвета терминальных бронхиол. Механизм возникновения обструктивных явлений

при эмфиземе заключается в том, что просвет бронхиол, обладающих мягкими и тонкими стенками, поддерживается транспульмональным давлением. Чем больше эластичность легкого, тем большее разрежение необходимо создать в плевральной полости во время вдоха (и тем самым повысить транспульмональное давление), чтобы преодолеть эластическую тягу легких и растянуть их. Если же легкие утрачивают свою эластичность, то они растягиваются гораздо легче, т.е. при гораздо меньшем транспульмональном давлении. В результате уменьшается сила, действующая на стенки бронхиол изнутри и расправляющая их, — просвет бронхиол уменьшается вследствие спадения их стенок.

Уменьшение просвета нижних дыхательных путей значительно повышает сопротивление движению воздуха и мешает равномерному распределению его в альвеолах. Особенно сильно нарушается при этом акт выдоха. Объясняется это тем, что при эмфиземе во время вдоха транспульмональное давление, хотя и меньше нормального, но все-таки достаточное, чтобы расправить стенки бронхиол. Во время выдоха (который при эмфиземе становится активным, так как эластическая тяга легких ослабевает, а сопротивление движению воздуха увеличивается) давление в плевральной полости нарастает и соответственно, по мере выдоха, увеличивается сила, действующая на бронхиолы снаружи. Стенки бронхиол постепенно спадаются, и наступает такой момент, когда дальнейший выдох становится невозможным. Таким образом, при эмфиземе стенки бронхиол играют роль клапана, который во время выдоха закрывается, и воздух оказывается пойманным в ловушке. Вследствие этого альвеолы остаются постоянно раздутыми, в них увеличивается количество остаточного воздуха (рис. 138).



Рис.138. Изменения показателей вентиляции легких при эмфиземе

29.15. Что такое бронхиальная астма? Как нарушаются показатели внешнего дыхания при этом заболевании?

Бронхиальная астма — это аллергическое заболевание, характеризующееся повторными приступами *экспираторной одышки*, вызванной диффузным нарушением бронхиальной проходимости.

Во время длительных приступов бронхиальной астмы развивается обструктивная недостаточность дыхания.

Для бронхиальной астмы характерны следующие изменения показателей внешнего дыхания (рис. 139): 1) уменьшение резервного объема выдоха; 2) уменьшение жизненной емкости легких; 3) увеличение остаточного объема легких; 4) уменьшение объема форсированного выдоха (*проба Тифно*; рис. 140).

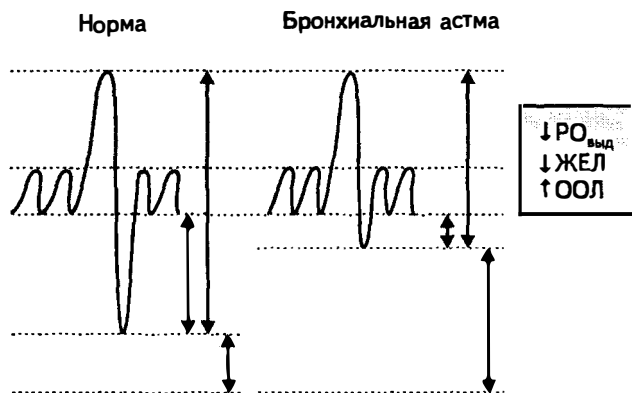


Рис.139. Изменения показателей вентиляции легких при бронхиальной астме

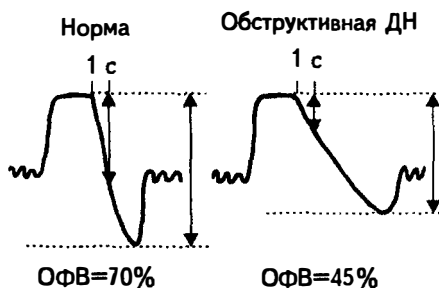


Рис.140. Объем форсированного выдоха (ОФВ; тест Тифно) при обструктивной дыхательной недостаточности (ДН)

29.16. Что такое асфиксия? Каков ее патогенез?

Асфиксия (удушье) — это угрожающее жизни патологическое состояние, обусловленное остро или подостро возникающей дыхательной недостаточностью, достигающей такой степени, что в кровь перестает поступать кислород, а из крови не выводится углекислый газ.

Чаще всего асфиксия наступает при сдавлении дыхательных путей (удушение), закупорке их просвета (инородные тела, воспалительный отек), наличии жидкости в дыхательных путях и альвеолах (утопление, отек легкого, попадание рвотных масс), при двустороннем пневмотораксе. Кроме того, асфиксия может развиваться при сильном угнетении дыхательного центра, нарушении проведения нервных импульсов к дыхательным мышцам, резком ограничении подвижности грудной клетки.

В течении асфиксии выделяют три периода.

Первый период асфиксии характеризуется быстрым увеличением глубины и частоты дыхания с преобладанием фазы вдоха над фазой выдоха. Развивается общее возбуждение, повышается тонус симпатической части вегетативной нервной системы (расширяются зрачки, появляется тахикардия, повышается артериальное давление), возможны судороги.

Во *втором периоде* частота дыхания постепенно уменьшается при сохраняющейся максимальной амплитуде дыхательных движений, усиливается фаза выдоха. Преобладает тонус парасимпатической части вегетативной нервной системы (зрачки суживаются, артериальное давление снижается, отмечается брадикардия).

В *третьем периоде* асфиксии наблюдаются уменьшение амплитуды дыхания, его частоты и, наконец, остановка дыхания. Артериальное давление значительно снижается. После кратковременной остановки дыхания обычно появляется несколько редких судорожных дыхательных движений (гаспинг-дыхание), после которых наступает паралич дыхания.

Явления, наблюдающиеся при асфиксии, связаны вначале с накоплением в организме углекислого газа. Действуя рефлекторно и непосредственно на дыхательный центр, CO_2 возбуждает его, доводя глубину и частоту дыхания до максимально возможных величин. Кроме того, дыхание рефлекторно стимулируется и снижением в крови напряжения кислорода. По мере увеличения в крови содержания CO_2 повышается и артериальное давление. Эксперименты с вдыханием газовых смесей, содержащих 10–20% CO_2 , показали, что это повышение связано, во-первых, с рефлекторным влиянием хеморецепторов на со-

судодвигательный центр, во-вторых, с усиленным выбросом адреналина в кровь, в-третьих, с увеличением минутного объема крови в результате повышения тонуса вен и увеличения притока крови при усилении дыхания.

При дальнейшем увеличении концентрации CO_2 в крови начинает проявляться его наркотическое действие, pH крови снижается до 6,8–6,5. Усиливается гипоксемия и, соответственно, гипоксия головного мозга. Это приводит, в свою очередь, к угнетению дыхания, снижению артериального давления. В итоге наступает паралич дыхания и остановка сердца.

29.17. Что такое паренхиматозная недостаточность внешнего дыхания? Каковы ее причины и механизмы развития?

Паренхиматозной называют недостаточность дыхания, возникающую как следствие нарушений газообмена между альвеолами легких и кровью.

Ее причинами являются очаговые поражения легочной паренхимы (экссудативные и пролиферативные воспалительные заболевания), приводящие к нарушениям легочного кровообращения.

Выделяют три основных механизма нарушений газообмена между альвеолами и кровью:

- 1) нарушение *диффузии газов*;
- 2) нарушение *легочной перфузии* (кровообращения);
- 3) нарушение общих и регионарных *вентиляционно-перфузионных отношений*.

В связи с высоким коэффициентом диффузии CO_2 , который в 20–25 раз превышает аналогичный показатель для O_2 , переход CO_2 из крови в альвеолы практически не страдает. Поэтому основной характеристикой паренхиматозной недостаточности дыхания является нарушение поступления O_2 из альвеол в кровь, в результате чего уменьшается pO_2 крови, т.е. развивается *гипоксемия*. Она рефлекторно через хеморецепторы синокаротидной зоны и дуги аорты вызывает гипервентиляцию легких, вследствие чего может наступить *гипокапния* и *газовый алкалоз*.

Таким образом, для паренхиматозной недостаточности дыхания характерны:

- 1) уменьшение pO_2 артериальной крови — *гипоксемия*;
- 2) pCO_2 артериальной крови не меняется либо уменьшается (*гипокапния*);
- 3) кислотно-основное состояние не нарушено или развивается *газовый алкалоз*.

29.18. Назовите причины нарушения диффузии газов в легких.

Диффузия газов через альвеоло-капиллярную мембрану осуществляется в соответствии с первым законом Фика:

$$V = K \frac{S}{l} (P_1 - P_2),$$

где V — количество газа, диффундирующего за единицу времени; K — коэффициент диффузии; S — общая площадь, через которую происходит диффузия; l — толщина мембраны; P_1 и P_2 — парциальное давление газов по обе стороны мембраны.

Исходя из этого, можно выделить следующие причины нарушений диффузии газов в легких:

1) *уменьшение коэффициента диффузии.* Величина его зависит как от природы газа, так и от среды, в которой происходит диффузия. Практически имеет значение уменьшение коэффициента диффузии кислорода в связи с изменением свойств легочной ткани. При этом переход CO_2 из крови в альвеолы, как правило, не меняется, поскольку коэффициент его диффузии очень высокий (в 20–25 раз выше, чем кислорода);

2) *уменьшение площади диффузии.* Имеет место при уменьшении дыхательной поверхности легких;

3) *увеличение толщины альвеоло-капиллярной мембраны;*

4) *уменьшение разности между парциальным давлением газов в альвеолярном воздухе и их напряжением в крови легочных капилляров.* Такая ситуация возникает при всех нарушениях вентиляции легких;

5) *уменьшение времени контакта крови с альвеолярным воздухом.* Диффузия кислорода нарушается в том случае, если время контакта становится меньше 0,3 с.

29.19. Назовите причины нарушений легочной перфузии.

Нарушения кровообращения в легких (легочной перфузии) могут быть вызваны следующими причинами:

а) *уменьшением давления в правом желудочке* (недостаточность правого сердца, уменьшение венозного возврата при кровопотере, шок, коллапс);

б) *увеличением давления в левом предсердии* (стеноз отверстия митрального клапана, левожелудочковая недостаточность сердца);

в) *увеличением сопротивления сосудов малого круга кровообращения.* Последнее может быть обусловлено рефлекторным увеличением тонуса артериол легких, увеличением вязкости крови, наличием преград для движения крови (тромбоз, эмболия).

29.20. Каковы причины и механизмы развития гипертензии малого круга кровообращения?

Гипертензия малого круга кровообращения характеризуется увеличением давления в легочной артерии свыше 25 мм рт.ст. Ее развитие может быть обусловлено следующими механизмами:

а) *длительный спазм артериол легких*. Чаще всего возникает в результате уменьшения парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, что бывает при гипоксической гипоксии (см. разд. 19) и нарушениях вентиляции легких;

б) *острый рефлекторный спазм легочных артериол*. Развивается при эмболии сосудов легких, стенозе митрального отверстия. В последнем случае включается рефлекс Китаева: увеличение давления в левом предсердии и легочных венах вызывает возбуждение барорецепторов и спазм артериол, предупреждающий увеличение гидростатического давления в капиллярах легких и развитие отека;

в) *увеличение давления воздуха в бронхах и альвеолах*. Вызывает сдавление легочных капилляров и, как следствие, увеличение сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения. Бывает у людей во время тяжелых приступов кашля. При этом давление в легочной артерии может возрастать до 250 мм рт.ст.;

г) *облитерация легочных сосудов* (артериол, капилляров, венул) вследствие поражения их стенок (например, при эмфиземе легких). В эксперименте показано, что гипертензия малого круга кровообращения возникает при выключении не менее 2/3 сосудистого русла. Следовательно, удаление одного легкого не приводит к развитию этого синдрома;

д) *увеличение минутного объема сердца* более чем в 3 раза;

е) *нарушение оттока крови по легочным венозным сосудам* (пороки митрального клапана сердца, недостаточность левого желудочка, сдавление легочных вен);

ж) *увеличение вязкости крови* (например, при полицитемии);

з) *врожденные пороки*, связанные со сбрасыванием крови слева направо (незаращение Боталлова протока, дефекты межжелудочковой перегородки).

В зависимости от того, на каком участке легочных сосудов увеличивается сопротивление, различают *пре- и посткапиллярную форму* гипертензии малого круга кровообращения.

29.21. Какие механизмы могут лежать в основе развития отека легких?

Выход жидкости из кровеносных сосудов в интерстициальную ткань легких и альвеолы может быть обусловлен следующими механизмами.

1. Гидростатический механизм — резкое увеличение гидростатического давления в капиллярах легких. Отек развивается, когда гидростатическое давление становится выше 30 мм рт.ст. (в норме 6–9 мм рт.ст.), т.е. оказывается больше онкотического давления крови. Такая ситуация может возникать при острой левожелудочковой недостаточности сердца, обусловленной обширным инфарктом миокарда, при стенозе митрального отверстия (кардиогенный механизм), при введении больших количеств (несколько литров) крове- и плазмозаменителей больным с нарушенным диурезом (гиперволемический механизм).

2. Мембраногенный механизм — увеличение проницаемости легочных капилляров. Бывает при:

а) экзогенной интоксикации (отравление фосфорорганическими соединениями, например, фосгеном);

б) эндогенной интоксикации (уремия, печеночная недостаточность);

в) аллергических реакциях I типа.

3. Онкотический механизм — уменьшение онкотического давления плазмы крови. Относительно часто бывает у больных нефрозом (см. разд. 32).

Патогенетически различают две фазы развития отека легких.

I. *Интерстициальный отек* — накопление отечной жидкости в интерстициальной ткани легких. Клинически проявляется приступами *сердечной астмы*. Развивается паренхиматозная недостаточность дыхания с явлениями гипоксемии.

II. *Альвеолярный отек* — переход отечной жидкости в альвеолы. При этом нарушается их вентиляция — развивается вентиляционная недостаточность дыхания с явлениями гипоксемии и гиперкапнии.

29.22. Какими нарушениями проявляется синдром эмболии малого круга кровообращения?

Появление эмболов в сосудах легких вызывает развитие следующих изменений:

1) генерализованный спазм артериол всего малого круга кровообращения (а не только сосудов, где находятся эмболы). Это вызывает резкую гипертензию малого круга и развитие острой правожелудочковой недостаточности сердца (*синдром острого легочного сердца*);

2) уменьшение артериального давления в большом круге кровообращения. Связано с уменьшением минутного объема сердца и снижением тонуса артериол в периферических отделах (*рефлекс Швичка–Парина*);

3) нарушение внешнего дыхания — развитие паренхиматозной дыхательной недостаточности (см. вопр. 29.17).

29.23. Какие изменения общих и регионарных вентиляционно-перфузионных отношений могут приводить к нарушениям внешнего дыхания?

Вентиляционно-перфузионное отношение для легких в целом определяется как отношение минутного объема альвеолярной вентиляции (V_a) к минутному объему крови (Q). В норме

$$\frac{V_a}{Q} = \frac{4...5}{5} = 0,8...1.$$

Если указанное отношение больше единицы, то это свидетельствует об увеличении *функционального мертвого пространства*, вследствие чего эффективность вентиляции ухудшается. Такое положение возникает при гипервентиляции, не подкрепленной увеличением перфузии, либо при нормальной вентиляции, но нарушенном легочном кровообращении.

Вентиляционно-перфузионное отношение меньше 0,8 свидетельствует о так называемом *эффекте шунтирования*, когда кровь, не обогащенная кислородом, попадает в легочные вены и затем в большой круг кровообращения. Это бывает, когда величина легочной перфузии значительно превышает величину альвеолярной вентиляции.

В условиях патологии в связи с неравномерностью вентиляции и перфузии разных альвеол вентиляционно-перфузионные отношения в разных участках легких могут быть разными. При этом вентиляционно-перфузионное отношение для легких в целом может быть в норме, хотя и развиваются признаки дыхательной недостаточности. Они обусловлены существованием в пораженных легких трех типов альвеол (рис. 141):

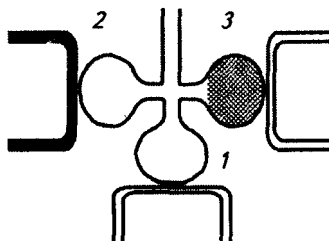


Рис.141. Регионарные вентиляционно-перфузионные отношения:

- 1 — эффективный альвеолярный объем;
- 2 — альвеолярное мертвое пространство;
- 3 — альвеолярный артерио-венозный шунт.

1) альвеолы, которые оптимально вентилируются и перфузируются ($V_A/Q = 0,8 \dots 1$). Они образуют *эффективный альвеолярный объем* и составляют большинство альвеол здоровых легких;

2) альвеолы, которые вентилируются, но не перфузируются ($V_A/Q > 1$). Их совокупность составляет *альвеолярное мертвое пространство*;

3) альвеолы, которые перфузируются, но не вентилируются ($V_A/Q < 0,8$). С ними связано появление *артериовенозного шунтирования*.

Увеличение количества альвеол второго и третьего типов может приводить к развитию гипоксемии. При этом выделение CO_2 не нарушается благодаря высокому коэффициенту его диффузии (развивается паренхиматозная недостаточность дыхания).

29.24. Какими клиническими признаками проявляется недостаточность внешнего дыхания?

1. Развивается *одышка* (см. вопр. 29.9).

2. *Гипоксемия* (уменьшение pO_2 артериальной крови) приводит к возникновению: а) *гипоксии* (см. разд. 19); б) *цианоза*. Последний возникает, когда насыщение гемоглобина кислородом становится ниже 80% (синюшный оттенок кожи и видимых слизистых оболочек обусловлен восстановленным гемоглобином).

3. *Гиперкапния* (увеличение pCO_2 артериальной крови) вызывает:

а) возбуждение дыхательного центра и одышку. Когда pCO_2 становится выше 90–100 мм рт.ст., возбуждение дыхательного центра сменяется его торможением;

б) расширение мозговых сосудов и сужение сосудов мышц, почек;

в) сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо;

г) газовый ацидоз.

4. *Газовый ацидоз* обуславливает:

а) нарушение функции белковых молекул (конформационные изменения). Они особенно опасны в центральной нервной системе, с поражением которой может быть связано развитие *дыхательной комы*;

б) возбуждение дыхательного центра;

в) увеличение проницаемости клеточных мембран, что вызывает отек и повреждение клеток;

г) смещение кривой диссоциации оксигемоглобина вправо — *эффект Бора*.

30. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

30.1. Что такое недостаточность пищеварения?

Недостаточность пищеварения — это патологическое состояние, при котором пищеварительная система не обеспечивает усвоение поступающих в организм питательных веществ. Следствием этого является развитие разной степени *голодания* (см. разд. 18).

30.2. Как классифицируют недостаточность пищеварения?

I. По клиническому течению выделяют *острую* и *хроническую* недостаточность пищеварения.

II. В соответствии с анатомическим принципом недостаточность пищеварения может быть обусловленной нарушениями этого процесса: а) в *полости рта*; б) в *желудке*; в) в *кишках*.

III. Недостаточность пищеварения может быть общей (тотальной) и селективной (парциальной). При общей недостаточности нарушено усвоение всех питательных веществ, при селективной — только отдельных их классов (например, липидов, лактозы, витамина В₁₂ и др.).

IV. По этиологии различают *наследственно обусловленную* (некоторые виды мальабсорбции) и *приобретенную* недостаточность пищеварения. Последняя может быть: а) инфекционного происхождения; б) обусловленной воздействиями физических факторов (например, при острой лучевой болезни); в) связанной с воздействиями химических агентов; г) дисрегуляторной; д) алиментарной.

V. Патофизиологический принцип предполагает деление недостаточности пищеварения на три варианта. Это недостаточность, обусловленная нарушениями: а) *двигательной функции* пищеварительной системы; б) *секреторной* ее функции; в) процессов *всасывания*.

30.3. Какие причины могут лежать в основе развития недостаточности пищеварения?

I. Алиментарные (пищевые) факторы: а) прием недоброкачественной и грубой пищи; б) сухоядение; в) нерегулярный прием пищи; г) несбалансированное питание (например, уменьшение содержания витаминов в рационе); д) злоупотребление алкоголем.

II. Физические факторы. Среди факторов этой группы наибольшее значение имеет ионизирующая радиация, которая поражает эпителиальные клетки пищеварительной трубки, обладающие высокой митотической активностью.

При однократном общем облучении организма дозой, превышающей 10 Гр, развивается так называемая кишечная форма острой луче-

вой болезни, которая быстро заканчивается летальным исходом (см. разд. 5).

III. Химические агенты. Являются причиной расстройств пищеварения при отравлениях неорганическими и органическими соединениями на производстве и в быту.

IV. Биологические факторы: а) бактерии (например, холерный вибрион, возбудители дизентерии, брюшного тифа, паратифа и др.); б) бактериальные токсины (например, при сальмонеллезах, стафилококковой инфекции); в) вирусы (например, аденовирусы); г) гельминты.

V. Органические поражения: а) врожденные аномалии органов пищеварения; б) послеоперационные состояния; в) опухоли пищеварительной системы.

VI. Нарушения нервной и гуморальной регуляции. Расстройства пищеварения могут развиваться при: а) психоэмоциональных нарушениях (невротические и неврозоподобные состояния); б) психических заболеваниях (шизофрения, маниакально-депрессивный синдром); в) органических заболеваниях центральной нервной системы (энцефалиты, дизэнцефалит); г) поражениях периферических структур вегетативной нервной системы; д) рефлекторных нарушениях (различные висцеро-висцеральные рефлексы).

Нарушения гуморальной регуляции пищеварения могут быть связаны с расстройствами синтеза и секреции *гастроинтестинальных гормонов* (гастрина, секретина, холецистокинин-панкреозимина и др.).

30.4. Какие принципы используют в экспериментальном моделировании недостаточности пищеварения?

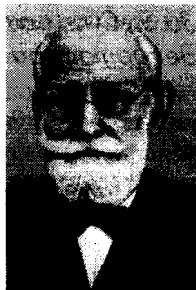


Е.С.Лондон
(1868–1939)

I. Принцип удаления. Предполагает хирургическое удаление тех или иных органов пищеварительной системы (желудка, тонкой или толстой кишки). Наиболее фундаментальные исследования в этом направлении были выполнены Е.Лондоном. Было показано, что удаление разных отделов пищеварительного канала приводит к развитию той или иной степени недостаточности пищеварения. Однако пищеварительная система обладает довольно высокими компенсаторными возможностями. Об этом свидетельствует тот факт, что жизнь животных (собак) возможна даже после поэтапного удаления у них желудка, всей подвздошной и большей части тощей

кишки, а также почти всей толстой кишки, за исключением ее начального отдела и прямой кишки.

II. Принцип изолирования. Получил широкое использование в физиологических и патофизиологических исследованиях благодаря работам И.Павлова. Им, в частности, была предложена *методика изолированного желудка*. Кроме того, часто применяются метод изолированной петли кишок, наложение анастомозов между разными отделами системы пищеварения. В отличие от методов удаления, эти методики моделирования дают возможность получать дополнительную информацию о характере и механизмах изменений в изолированных участках пищеварительного канала, об изменениях нервной и гуморальной регуляции в этих условиях.



И.П.Павлов
(1849–1936)

III. Принцип отведения. Предполагает отведение на разных уровнях пищеварительной системы поступающей пищи и химуса, а также отведение за пределы пищеварительного канала или в другие его отделы пищеварительных секретов. Иллюстрацией этого принципа являются следующие методики: а) “мнимое кормление” (создание эзофагостомы по И.Павлову (рис. 142)); б) создание фистул кишок; в) выведение протоков слюнных желез, панкреатического протока, общего желчного протока.

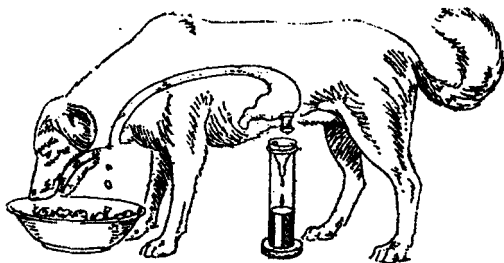


Рис.142. Эзофаготомированная собака с фистулой желудка (“мнимое кормление”)

IV. Принцип экзогенных повреждений. При моделировании патологических процессов в пищеварительной системе используют различные повреждающие воздействия: физические (высокая и низкая температуры, ионизирующая радиация), химические (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, органические соединения), биологические (бактерии и их токсины).

V. Принцип нарушения нервной регуляции (см. вопр. 30.5).

VI. Принцип нарушения гуморальной регуляции (см. вопр. 30.6).

30.5. С помощью каких воздействий на нервную систему моделируют расстройства пищеварения?

1. Воспроизведение *экспериментальных неврозов* — метод “сшибки” по И.Павлову. С помощью столкновения (“сшибки”) процессов условного возбуждения и условного торможения вызывают запредельное торможение в коре головного мозга. Следствием этого является растормаживание “подкорки”, проявляющееся у собак-ваготоников повышением активности центров парасимпатической нервной системы. Последнее вызывает увеличение секреторной и двигательной активности органов пищеварения.

2. Возбуждение *подкорковых структур* центральной нервной системы. Для этого используют либо вживление электродов с последующей электрической стимуляцией, либо разрушение структур (например, ядер блуждающего нерва).

3. Воздействия на *нервные проводники*: перерезание блуждающего нерва и его ветвей или их электрическая стимуляция.

4. Воздействия на передачу возбуждения в *парасимпатических ганглиях* (например, использование ганглиоблокаторов).

5. Вмешательства в *медиаторные механизмы* передачи возбуждения на эффекторные клетки (например, применение m-холиномиметиков или m-холинолитиков).

30.6. Какие нарушения гуморальной регуляции воспроизводят с целью моделирования расстройств пищеварения?

Основу гуморальной регуляции пищеварения составляет секреция *гастроинтестинальных гормонов*, к которым относятся гастрин, секретин, холецистокинин-панкреозимин, мотилин, гастрингибирующий полипептид (ГИП) и др.

Для воспроизведения в эксперименте разных типов нарушения пищеварения используют следующие подходы:

а) введение в организм избытка гастроинтестинальных гормонов или их аналогов;

б) воздействия, активирующие образование собственных гастроинтестинальных гормонов (например, применение так называемых сокогонных веществ);

в) угнетение образования и секреции гастроинтестинальных гормонов;

г) фармакологическая блокада чувствительных к гастроинтестинальным гормонам рецепторов на поверхности эффекторных клеток.

30.7. Какими синдромами может проявляться недостаточность пищеварения?

1. Голодание (см. разд. 18).
2. Диспептический синдром.
3. Обезвоживание (см. разд. 23).
4. Нарушения кислотно-основного состояния (см. разд. 25).
5. Кишечная аутоинтоксикация (см. разд. 31).
6. Болевой синдром.

30.8. Какими признаками может проявляться диспептический синдром?

Диспептический синдром включает в себя разные сочетания следующих симптомов: а) анорексия; б) изжога; в) отрыжка; г) тошнота; д) рвота; е) метеоризм; ж) запоры; з) понос.

30.9. Что такое анорексия? Когда она возникает?

Анорексия — это полное отсутствие аппетита при объективной потребности в питании.

Выделяют следующие виды анорексии:

а) *интоксикационная* — развивается при острых и хронических отравлениях (например, солями ртути, лекарственными препаратами, бактериальными токсинами);

б) *диспептическая* — возникает при заболеваниях органов пищеварительной системы, имеет чаще всего условнорефлекторную природу;

в) *нейродинамическая* — развивается в результате реципрокного торможения центра аппетита при перевозбуждении отдельных структур лимбической системы (например, болевой синдром при инфаркте миокарда, коликах, перитоните);

г) *невротическая* — связана с чрезмерным возбуждением коры головного мозга и сильными эмоциями (особенно отрицательными);

д) *психогенная* — является результатом сознательного ограничения пищи (например, в целях похудения или как результат навязчивой идеи при нарушениях психики);

е) *нейроэндокринопатическая* — обусловлена органическими поражениями центральной нервной системы (гипоталамуса) и эндокринными заболеваниями (гипофизарная кахексия, аддисонова болезнь).

В основе развития анорексии могут лежать два механизма:

1) уменьшение возбудимости пищевого центра (интоксикационная, диспептическая, нейроэндокринопатическая анорексия);

2) торможение нейронов пищевого центра (нейродинамическая, невротическая, психогенная анорексия).

30.10. Что такое изжога? Каковы ее механизмы?

Изжога (pyrosis) — это ощущение жара или жжения по ходу пищевода.

Ее развитие связано с раздражением рецепторов пищевода при забрасывании содержимого желудка в пищевод (рефлюкс). Это может быть обусловлено:

- а) большим количеством образующегося желудочного сока;
- б) функциональной недостаточностью кардиального сфинктера.

30.11. Что такое отрыжка? Каковы ее механизмы?

Отрыжка (eructatio) — это внезапное непроизвольное выделение в полость рта газа из желудка или пищевода, иногда с небольшими порциями содержимого желудка.

Увеличение содержания газов в желудке может быть вызвано двумя причинами: а) поступлением большого количества газов с пищей и питьем (например, газированные напитки), заглатыванием воздуха (аэрофагия); б) образованием газов в самом желудке, особенно при длительной задержке там пищи (бывает при язвенной болезни, раке желудка).

В результате увеличения содержания газов в желудке увеличивается внутрижелудочное давление. Это рефлекторно вызывает: а) сокращение мышц стенки желудка; б) спазм привратника; в) расслабление мышц пищеводно-желудочного сфинктера. Следствием указанных изменений является вытеснение газов из полости желудка в пищевод, глотку, а затем в полость рта.

30.12. Что такое тошнота и рвота? Каковы их механизмы?

Тошнота (nausea) — это своеобразное тягостное ощущение в подложечной области, в груди и полости рта, нередко предшествующее рвоте и часто сопровождающееся общей слабостью, потливостью, повышением слюноотделения, похолоданием конечностей, бледностью кожи, снижением артериального давления, т.е. признаками активации парасимпатической нервной системы. В основе тошноты лежит *возбуждение рвотного центра*, однако еще недостаточное для возникновения рвоты.

Рвота (vomitus) — это сложнорефлекторный акт, приводящий к извержению содержимого желудка наружу через рот. Возникает в результате возбуждения рвотного центра, находящегося в продолговатом мозге.

Механизм рвоты включает ряд последовательных стадий.

1. Происходит глубокий вдох с опущением диафрагмы, одновременно опускается надгортанник и поднимается гортань (перекрывается

вход в гортань), поднимается мягкое небо (перекрывается вход в носоглотку).

2. Сокращается привратник, тело желудка и пищеводно-желудочный сфинктер расслабляются, кардия подтягивается вверх, пищевод расширяется и укорачивается.

3. Происходит сильное сокращение диафрагмы и мышц брюшного пресса, в результате чего повышается внутрибрюшное и внутрижелудочное давление. Это в свою очередь вызывает извержение содержимого желудка через пищевод и полость рта наружу — возникает рвота.

Выделяют следующие патогенетические варианты рвоты:

а) *центральная* — связана с повышением возбудимости рвотного центра. Это бывает при заболеваниях центральной нервной системы (менингиты, энцефалиты, опухоли мозга), при поступлении возбуждающих импульсов с коры больших полушарий (условнорефлекторная рвота) или рецепторов лабиринта (вестибулярная рвота);

б) *гематогенно-токсическая* — обусловлена непосредственным действием находящихся в крови токсических веществ на хеморецепторы структур рвотного центра. Это могут быть экзогенные вещества (угарный газ, алкоголь, лекарственные препараты, токсины бактерий) или токсические продукты собственного метаболизма, накапливающиеся при уремии, печеночной недостаточности, декомпенсированном сахарном диабете и др.;

в) *висцеральная* (рефлекторная) — является результатом рефлексов, вызываемых с различных рецепторных полей внутренних органов. Такие рефлексогенные зоны находятся в желудке, слизистой оболочке глотки, венечных сосудах, брюшине, желчных протоках и др.

30.13. Что такое запоры? Когда они возникают?

Запоры (obstipatio) — это замедленное, затрудненное или систематически недостаточное опорожнение кишок.

Выделяют два механизма развития запоров — спастический и атонический. Первый обусловлен длительным постоянным сокращением гладких мышц кишок (спазмом), второй — их атонией.

К спастическим запорам относятся:

а) *воспалительные* — возникают вследствие местных спастических рефлексов с измененной слизистой;

б) *проктогенные* развиваются при патологии аноректальной области;

в) *механические* — возникают при непроходимости кишок;

г) *токсические* — являются результатом отравлений свинцом, ртутью, таллием.

Атоническими запорами являются:

а) *алиментарные* — развиваются при поступлении легкоусвояемой пищи, содержащей мало клетчатки;

б) *неврогенные* — являются результатом нарушений нервной регуляции моторики кишок;

в) *гиподинамические* — возникают у лежащих больных, у стариков, людей с очень низкой двигательной активностью;

г) запоры при *аномалиях толстой кишки* (например, болезнь Гиршпрунга);

д) запоры вследствие *нарушений водно-солевого обмена* (например, при обезвоживании).

30.14. Что такое метеоризм? Когда он возникает?

Метеоризм — это избыточное скопление газов в пищеварительном канале за счет их повышенного образования или недостаточного выведения из кишок.

Источниками газов в кишках являются заглатываемый воздух, процессы нейтрализации желудочного сока гидрокарбонатами (образование углекислого газа), деятельность микрофлоры.

Избыточное образование газов лежит в основе развития следующих видов метеоризма:

а) *алиментарного* — развивается при приеме пищи, содержащей много клетчатки, крахмала (бобовые, капуста, картофель);

б) при *расстройствах пищеварения* (ферментопатиях, нарушениях всасывания, кишечных дисбактериозах).

Нарушение выделения газов составляет сущность метеоризма:

а) *механического* — развивается в результате нарушения проходимости кишок (спазмы, спайки, опухоли);

б) *динамического* — возникает при расстройствах двигательной функции кишок;

в) *циркуляторного* — является следствием общих и местных расстройств кровообращения.

30.15. Что такое поносы? Чем они могут быть обусловлены?

Поносы (диарея) — это учащенное опорожнение кишок с выделением разжиженных, а в части случаев и обильных испражнений.

Поносы возникают при нарушении нормальных соотношений между секрецией и всасыванием жидкости в кишках, при нарушениях моторики кишок.

Выделяют следующие патогенетические варианты поносов:

а) *осмотическая диарея*. Развивается при увеличении осмотического давления кишечного содержимого при приеме внутрь веществ, которые плохо или совсем не всасываются (например, слабительных),

а также при нарушениях пищеварения и всасывания (синдромы мальдигестии и мальабсорбции);

б) *секреторная диарея*. Связана с активацией секреции ионов электролитов (Na^+ , Cl^-), что вызывает усиленную секрецию воды в просвет кишок (например, при холере);

в) диарея, вызванная *торможением активного транспорта ионов* через клеточные мембраны в кишках (например, врожденная хлордиарея — генетический дефект всасывания анионов хлора в подвздошной кишке);

г) диарея, *обусловленная повышением проницаемости кишечной стенки* (воспалительная);

д) диарея при *нарушении кишечной моторики*. Может развиваться как при усилении, так и при ослаблении двигательной активности кишок.

30.16. Что может быть причиной обезвоживания организма при расстройствах функций пищеварения?

Основными причинами обезвоживания организма при нарушениях пищеварения являются:

- 1) *гиперсаливация* — увеличение образования и секреции слюны;
- 2) *неукротимая рвота*;
- 3) *поносы*.

При гиперсаливации развивается гиперосмолярное обезвоживание (слюна гипотонична по отношению к крови), а при неукротимой рвоте и поносах — гипоосмолярное (электролитов теряется больше по сравнению с водой; подробно см. разд. 23).

Потеря жидкости через пищеварительный канал может быть обусловлена специфическим действием некоторых патогенных факторов. Так, установлено, что при холере обезвоживание является результатом действия холерного экзотоксина на аденилатциклазу энтероцитов. При этом происходит стойкое необратимое повышение активности этого фермента, вследствие чего резко, во много раз, увеличивается секреция кишечного сока. Большое количество кишечного секрета путем воздействия на рецепторы тонкой кишки вызывает диарею.

30.17. Какими нарушениями кислотно-основного состояния могут проявляться расстройства пищеварения?

При нарушениях функций пищеварительной системы могут развиваться:

- 1) *негазовый алкалоз*. Является следствием неукротимой рвоты;
- 2) *негазовый ацидоз*. Возникает в результате потери больших количеств гидрокарбонатов поджелудочного сока и желчи при диарее.

Подробная характеристика указанных нарушений представлена в разд. 25.

30.18. Чем обуславливается кишечная аутоинтоксикация при нарушениях функций пищеварения?

Кишечная аутоинтоксикация, как правило, связана с дисбактериозами и образованием больших количеств токсических продуктов брожения и гниения.

Дисбактериоз — это нарушение соотношения между отдельными видами кишечной микрофлоры. При этом часто увеличивается количество бактерий, вызывающих процессы гниения и брожения. В результате возрастает образование в кишках токсических продуктов — сероводорода, скатола, индола, фенолов, путресцина, кадаверина и др. Если образование этих продуктов превышает функциональные возможности печени по их детоксикации, развиваются признаки печеночной недостаточности (см. разд. 31).

Развитию кишечной аутоинтоксикации способствуют уменьшение перистальтики кишок (запоры), уменьшение секреции кишечного сока, кишечная непроходимость.

30.19. Какие механизмы могут лежать в основе болевого синдрома при поражениях пищеварительной системы?

Боль часто сопровождает развитие заболеваний пищеварительного канала. Она может иметь разный характер в зависимости от причин и патогенеза.

Различают следующие механизмы возникновения боли при поражениях органов пищеварения:

а) *спастический механизм*. Боль обусловлена спазмом гладкой мускулатуры разных отделов пищеварительного канала. Считают, что в этом случае причиной боли является пережатие сосудов, проходящих в толще стенки полых органов, вследствие чего развивается ишемия. Последняя вызывает появление продуктов, действующих на болевые нервные окончания (см. разд. 34). При резко возникающем сильном спазме развиваются боли по типу *колики*;

б) *гипотонический механизм*. При уменьшении тонуса гладкой мускулатуры (гипотонии) боли возникают в результате растяжения стенки полых органов (желудка, кишок, желчного пузыря) их содержимым. При этом механическое растяжение тканей обуславливает раздражение заложённых в них нервных окончаний;

в) *воздействие биологически активных веществ* (гистамина, серотонина, кининов, простагландинов и др.) на нервные окончания. Эти вещества образуются и выделяются при повреждении клеток и воспа-

лении (гастриты, дуодениты, энтериты, колиты, холециститы). Особенно много их появляется при остром панкреатите (см. вопр. 30.49, 30.50).

30.20. Какие нарушения двигательной, секреторной и всасывательной функций пищеварительной системы могут лежать в основе расстройств пищеварения?

I. Нарушения двигательной (моторной) функции пищеварительного канала: 1) нарушения жевания; 2) нарушения глотания — дисфагия; 3) желудочные дискинезии; 4) кишечные дискинезии; 5) дискинезии желчного пузыря и желчных протоков; 6) нарушения дефекации.

II. Нарушения секреторной функции пищеварительной системы:

а) гиперсекреторные состояния: 1) гиперсаливация; 2) желудочная гиперсекреция; 3) панкреатическая гиперсекреция; 4) гиперхолия;

б) гипосекреторные состояния: 1) гипосаливация; 2) желудочная гипосекреция; 3) панкреатическая гипосекреция; 4) ахолия.

III. Нарушения всасывательной функции — синдром мальабсорбции.

30.21. Какие причины могут приводить к нарушениям жевания? Какое значение для пищеварения имеют эти нарушения?

Причины нарушений жевания:

1) поражение зубов и их отсутствие (кариес, пародонтит);
2) поражение жевательных мышц (миозит);
3) нарушение иннервации жевательных мышц (бульбарные параличи, невриты);

4) поражение височно-нижнечелюстных суставов;
5) травматическое повреждение костей (нижней, верхней челюсти);

6) поражения слизистой оболочки полости рта и десен (стоматит, гингивит);

7) поражение мышц и слизистой языка;

8) гипосаливация.

Нарушения жевания имеют следующие последствия:

а) уменьшение рефлекторного выделения желудочного и поджелудочного соков;

б) замедление пищеварения в желудке;

в) травматизация слизистой оболочки полости рта, пищевода, желудка;

г) отказ от приема некоторых продуктов питания, нужных организму, но требующих пережевывания.

30.22. Что такое кариес зубов? Каковы причины его развития?

Кариес зубов — это патологический процесс, который проявляется деминерализацией и прогрессирующим разрушением твердых тканей зуба с образованием дефектов в виде полостей.

Распространенность кариеса составляет 80–90%, а в некоторых районах земного шара — 100%.

Этиология кариеса в настоящее время окончательно не установлена, хотя и доказано значение целого ряда факторов в его развитии. К ним относятся:

1. *Микроорганизмы.* Большое значение имеют некоторые штаммы стрептококков и лактобактерий. В эксперименте доказано, что у животных-гнотобионтов (безмикробных животных) кариес не возникает.

2. *Избыточное потребление пищевых продуктов, легко ферментируемых в полости рта бактериями.* К ним, в частности, относятся углеводы (сахароза, глюкоза, фруктоза). Предложены кариесогенные диеты (содержат от 25 до 65% сахарозы), вызывающие развитие кариеса у крыс, хомяков, мышей.

3. *Недостаточное содержание в рационе некоторых веществ,* в частности витаминов группы В, кальция, фосфора, микроэлементов (фтора, стронция, молибдена).

4. *Генетические факторы,* влияющие на закладку зубных зачатков. Получены чистые линии крыс, устойчивых и чувствительных к развитию кариеса.

5. *Уменьшение защитной и трофической функции слюны.*

6. *Общие нарушения фосфорно-кальциевого обмена* (гипокальциемические и гипофосфатемические состояния; см. разд. 24).

30.23. Как представляется сегодня патогенез кариеса?

В патогенезе кариеса ведущее значение придают *зубному налету* (зубной бляшке) — скоплению микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности на поверхности зубов.

Микроорганизмы зубного налета выделяют целый ряд кариесогенных факторов. К ним относятся:

а) *органические кислоты* (молочная, пировиноградная и др.), вызывающие растворение оксиапатита эмали и дентина, вследствие чего развивается их деминерализация;

б) *вещества-хелаторы* (пептиды, аминокислоты). Они образуют комплексы с кальцием, извлекая его из состава оксиапатитов и вызывая тем самым деминерализацию твердых тканей зуба;

в) *протеолитические ферменты.* Действуя на белковые компонен-

ты зуба, они разрушают матрикс эмали и дентина. Происходит деструкция твердых тканей, нарушается их реминерализация.

Другие этиологические факторы кариеса (см. вопр. 30.22) могут вмешиваться в патогенез на разных его этапах. Так, уменьшение защитных свойств слюны способствует развитию микрофлоры и образованию зубного налета; углеводы пищи, адсорбируясь на поверхности зуба, являются источником большого количества кариесогенных органических кислот; генетические факторы (неполноценность органической матрицы зуба) и дефицит целого ряда веществ способствуют нарушениям реминерализации эмали и дентина. Наконец, общие нарушения фосфорно-кальциевого обмена сами по себе могут обуславливать деминерализацию твердых тканей зуба.

30.24. Что такое пародонтит? Какие факторы могут лежать в основе его развития?

Пародонтит — это дистрофически-воспалительное поражение пародонта (околозубных тканей), характеризующееся поражением всех его элементов, разрушением зубодесневого соединения и прогрессирующей деструкцией альвеолярных отростков, приводящее без соответствующего лечения к выпадению зубов.

Среди многочисленных факторов, имеющих отношение к этиологии пародонтита, выделяют следующие.

1. *Микрофлора полости рта*, вызывающая выделение ферментов и биологически активных веществ зубного налета и образование зубного камня, нарушающего кровоснабжение тканей пародонта.

2. *Алиментарные нарушения* — неполноценное питание, дефицит витаминов, особенно С, Р и Е.

3. *Нейрогенные факторы* — эмоциональное перенапряжение, вызывающее стресс; нарушения нервной трофики.

4. *Эндокринные расстройства* — гипогонадизм, гипотиреоз, гипопитуитаризм, гиперпаратиреоз.

5. *Аномалии прикуса*, уменьшение или чрезмерное увеличение нагрузки на жевательный аппарат.

30.25. Каковы причины и значение гиперсаливации?

Гиперсаливация — увеличение образования и секреции слюны — может быть обусловлена следующими причинами:

- а) возбуждением рецепторов полости рта, пищевода и желудка (рефлекторный механизм). Гиперсаливация сопровождается развитием воспалительных процессов в полости рта (гингивиты, стоматиты, пульпиты, периодонтиты), является реакцией на действие бормашины;

- б) возбуждением центра слюноотделения, находящегося в продолговатом мозге (бульбарные параличи);

в) раздражением вегетативных нервов, иннервирующих слюнные железы. При стимуляции парасимпатических нервов выделяется много жидкой слюны, при активации симпатических — малое количество, но густой, вязкой слюны;

г) воздействием m-холиномиметиков — фармакологических препаратов, активирующих m-холинорецепторы;

д) воздействием гуморальных регуляторных факторов. Этот механизм лежит в основе так называемой *парадоксальной*, или *паралитической*, гиперсаливации. Она начинается через сутки после полной денервации слюнных желез, достигает максимума через 6–7 сут, с 15-х сут начинает уменьшаться и через 35–40 сут полностью исчезает. В патогенезе парадоксальной гиперсаливации ведущее значение имеет повышение чувствительности денервированных желез к циркулирующим в крови гуморальным факторам (ацетилхолину, гистамину).

При гиперсаливации выделяется от 5 до 20 л слюны в сутки (в норме — 0,5–2 л). Это приводит к:

1) *обезвоживанию организма* — развивается гиперосмолярная гипогидрия, поскольку слюна гипотонична по отношению к крови;

2) *нейтрализации желудочного сока*, что связано со слабощелочной средой слюны. Это обстоятельство вызывает нарушения пищеварения в желудке.

30.26. Каковы причины и значения гипосаливации?

Причинами уменьшения образования и выделения слюны (гипосаливации) могут быть:

а) центральное торможение секреции слюнных желез (страх, испуг, боль);

б) действие m-холинолитиков — фармакологических агентов, блокирующих m-холинорецепторы периферических тканей;

в) повреждение секреторных клеток слюнных желез (воспаление, опухоли);

г) нарушение выведения секрета (закупорка протоков слюнных желез камнями);

д) обезвоживание организма.

Следствием гипосаливации являются:

1) нарушения жевания, формирования пищевого комка, глотания, что приводит к расстройствам последующих этапов пищеварения;

2) травматизация слизистой оболочки рта с развитием ее воспаления (стоматита);

3) активное развитие микроорганизмов. Обусловлено уменьшением бактерицидного действия слюны (мало лизоцима) и образованием

палета из слущившегося эпителия на поверхности языка (прекрасная питательная среда для микробов);

4) нарушение трофических влияний слюны на зубы, что способствует развитию кариеса.

30.27. Что такое дисфагия? Назовите ее причины, укажите значение.

Дисфагия — это нарушение сложного рефлекторного акта глотания, протекающего в три фазы: *ротовую* (произвольную), *глоточную* (быструю непроизвольную) и *пищеводную* (медленную непроизвольную).

Причинами дисфагии могут быть:

а) поражения рецепторов слизистой полости рта (стоматиты) и глотки (ангины);

б) поражения чувствительных афферентных и двигательных эфферентных нервных проводников, принимающих участие в осуществлении глотательных рефлексов (волокна V, VII, IX, X, XII пар черепно-мозговых нервов);

в) поражения нервных центров — в коре головного мозга (нарушается произвольная фаза глотания) и центра глотания, расположенного в области дна IV желудочка;

г) поражения мышц языка, глотки и пищевода. Нарушения функции гладкой мускулатуры пищевода могут проявляться как спастическими состояниями (идиопатический диффузный спазм, ахалазия — спазм кардии), так и гипотоническими (атоническими), для которых характерно нарушение перистальтики пищевода;

д) врожденные и приобретенные дефекты мягкого и твердого неба;

е) механические препятствия (опухоли, рубцы, сдавление пищевода извне).

При дисфагии крайне затруднен прием пищи, в результате чего могут развиваться голодание и истощение. Кроме того, возможно попадание слюны и частиц пищи в дыхательные пути, что вызывает аспирационную пневмонию, а иногда и гангрену легких.

30.28. Что такое желудочные дискинезии? Какие существуют их варианты?

Желудочными дискинезиями называют нарушения двигательной (моторной) функции желудка.

Выделяют два варианта желудочных дискинезий: гипертонический и гипотонический.

Для *гипертонического варианта* характерны увеличение тонуса мышц желудка (гипертония) и усиление его перистальтики (гиперкинезия).

Гипотонический вариант, наоборот, характеризуется гипотонией и гипокинезией.

30.29. Назовите причины и значение гипертонических дискинезий желудка.

Причинами двигательных расстройств желудка *гипертонического типа* могут быть:

- а) некоторые пищевые факторы (грубая пища, алкоголь);
- б) повышение желудочной секреции;
- в) увеличение тонуса блуждающего нерва;
- г) некоторые гастроинтестинальные гормоны, в частности мотилин.

Гипертония и гиперкинезия желудка приводят к:

1) длительной задержке содержимого в желудке, что способствует повышению желудочной секреции и развитию язв на слизистой оболочке;

2) развитию антиперистальтики (обратной перистальтики) желудка, что обуславливает появление таких признаков диспепсии, как отрыжка, тошнота, рвота.

30.30. Что такое пилороспазм?

Пилороспазм — это спастические сокращения привратниковой (пилорической) части желудка, одна из форм дискинезий желудка гипертонического типа.

Наблюдается преимущественно у грудных детей, чаще в первые недели и месяцы жизни.

Считают, что пилороспазм у детей обусловлен функциональными расстройствами нервно-мышечного аппарата привратниковой части желудка. Он встречается главным образом у возбудимых детей, перенесших внутриутробную гипоксию, родившихся в асфиксии, с признаками родовой травмы центральной нервной системы.

При пилороспазме отмечается слабое развитие мускулатуры кардиальной части желудка и более выраженное ее развитие в области привратника. Это способствует легкому возникновению рвоты и срыгиваний.

30.31. Назовите причины и значение гипотонических дискинезий желудка.

Уменьшение двигательной (моторной) активности желудка может быть обусловлено:

- а) алиментарными факторами (жирная пища);
- б) уменьшением желудочной секреции (гипоацидные гастриты);
- в) уменьшением тонуса блуждающего нерва;

г) действием подавляющих моторику желудка гастроинтестинальных гормонов — гастроингибирующего пептида, секретина и др.;

д) удалением привратниковой части желудка;

е) общим ослаблением организма, истощением, гастроптозом (опущением желудка).

При гипотонических дискинезиях уменьшается время пребывания пищи в желудке, что ведет к нарушению ее переваривания. Действие непереваренных компонентов пищи на рецепторы слизистой оболочки кишок вызывает повышение их перистальтики и поносы.

30.32. Назовите типы патологической желудочной секреции.

Нарушение желудочной секреции в эксперименте выявляют путем определения количества желудочного сока и его состава после механического, а затем химического воздействия.

Различают следующие типы патологической желудочной секреции (рис. 143):

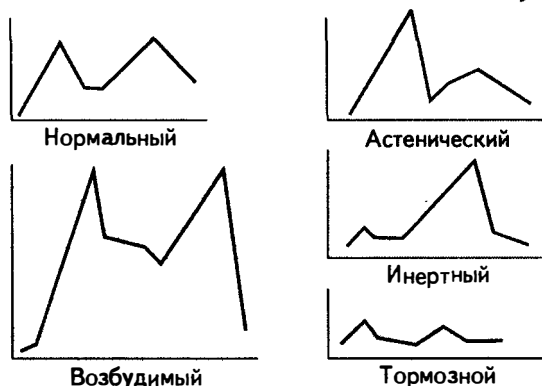


Рис.143. Типы желудочной секреции

1) *возбудимый тип*. Характеризуется увеличением секреции желудочного сока как на механические, так и на химические стимулы;

2) *астенический тип*. Проявляется увеличением секреции желудочного сока на механические воздействия и уменьшением — на химические;

3) *инертный тип*. Желудочная секреция уменьшена при действии механических стимулов и возрастает при химической стимуляции;

4) *тормозной тип*. Характеризуется уменьшением секреции желудочного сока в условиях как механической, так и химической стимуляции.

У человека в зависимости от количества желудочного сока и его качественных характеристик выделяют желудочную *гипер-* и *гипосекрецию*.

30.33. Чем проявляется желудочная гиперсекреция? Каково ее значение?

Для желудочной гиперсекреции характерны:

1) *увеличение количества желудочного сока* как после приема пищи, так и натощак;

2) *гиперацидитас* и *гиперхлоргидрия* — соответственно увеличение общей ~~кислотности~~ и содержания свободной соляной кислоты в желудочном соке;

3) увеличение переваривающей способности желудочного сока.

Нарушения пищеварения, связанные с желудочной гиперсекрецией, обусловлены длительной задержкой содержимого в желудке (привратник закрыт, потому что нейтрализация очень кислого содержимого, поступающего в двенадцатиперстную кишку, требует много времени). Это обстоятельство имеет такие следствия:

1) в кишки поступает мало содержимого, что приводит к уменьшению перистальтики кишок и развитию запоров;

2) в желудке усиливаются процессы брожения и образование там газов. Это вызывает появление отрыжки и изжоги;

3) увеличивается двигательная активность желудка — развивается гипертонус и гиперкинезия его гладкой мускулатуры.

Образование большого количества активного желудочного сока является важным фактором, способствующим образованию язв в желудке и двенадцатиперстной кишке.

30.34. Как можно моделировать желудочную гиперсекрецию в эксперименте?

Увеличение образования и секреции желудочного сока моделируют с помощью следующих воздействий.

I. Влияние на нервные механизмы регуляции желудочной секреции:

а) *возбуждение рецепторов слизистой оболочки желудка* (введение в желудок сокогонных экстрактов, алкоголя);

б) *уменьшение тормозного влияния коры головного мозга на центры блуждающего нерва* — метод “сшибки” по И.Павлову (см. вопр. 30.5);

в) *электрическое раздражение центров блуждающего нерва или его эфферентных волокон, иннервирующих желудок*;

г) *введение m-холиномиметиков*.

II. Влияния на гуморальные механизмы регуляции желудочной секреции:

а) введение гистамина или фармакологических агентов, стимулирующих его образование в слизистой желудка;

б) введение гастрина;

в) введение фармакологических препаратов — стимуляторов H_2 -рецепторов (ацетилсалициловой кислоты, индометацина);

г) угнетение образования простагландинов, подавляющих в норме секрецию соляной кислоты. С этой целью вводят глюкокортикоиды, ацетилсалициловую кислоту.

30.35. Что такое язвенная болезнь? Какова ее этиология?

Язвенная болезнь — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся образованием язвы в желудке или двенадцатиперстной кишке.

Этиология язвенной болезни в настоящее время окончательно не установлена. Считают, что в возникновении язв желудка и двенадцатиперстной кишки имеют значение следующие факторы риска.

1. Длительное или часто повторяющееся *психозомоциональное перенапряжение*, как правило, негативного характера (отрицательные эмоции, конфликтные ситуации, чувство постоянной тревоги, переутомление и т.п.).

2. *Стресс* (см. разд.33).

3. *Наследственная предрасположенность*. Значение этого фактора подтверждается относительно высокой (40–60%) частотой заболевания у родителей и родственников больных, особенно молодого возраста. Установлено, что у больных с отягощенной наследственностью в слизистой оболочке желудка в 1,5–2 раза больше обкладочных клеток, чем у здоровых. Признаками генетической предрасположенности являются также 0(I) группа крови, часто встречающаяся у больных язвенной болезнью, дефицит α_1 -антитрипсина и фукогликопротеидов.

4. *Погрешности в питании* — еда всухомятку, нерегулярный прием пищи, употребление грубой или острой пищи, плохое ее пережевывание, быстрая еда, отсутствие зубов, недостаточное содержание в пищевых продуктах белков и витаминов.

5. *Хронический гастрит и дуоденит* с повышенной секреторной активностью желез слизистой оболочки.

6. *Микробный фактор* — *Campylobacter pyloridis*.

7. *Вредные привычки* — курение, употребление алкоголя.

30.36. Какие существуют теории патогенеза язвенной болезни?

1. *Сосудистая теория* (Р.Вирхов). Согласно этой теории, язвы в

желудке и двенадцатиперстной кишке возникают в результате нарушений кровоснабжения их стенок.

2. *Механическая теория* (Л.Ашофф). Возникновение язвы связано с травмированием грубой пищей слизистой оболочки желудка в области малой кривизны.

3. *Воспалительная теория* (Г.Конечный). В основе язвообразования лежат воспалительные изменения слизистой оболочки (гастрит и эрозии).

4. *Пептическая теория* (Е.Ригель). Объясняет возникновение язвы переваривающим действием желудочного сока на участки слизистой, наиболее подверженные влиянию протеолитических ферментов.

5. *Нервно-вегетативная теория* (Г.Бергман). Считает причиной образования язвы гиперсекрецию желудочного сока, гипермоторику желудка и сосудистые нарушения в нем у лиц с конституционально обусловленным преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы.

6. *Нервно-рефлекторная теория* (И.Греков, Н.Стражеско). Объясняет возникновение язвы рефлекторными влияниями на желудок, например, при хроническом аппендиците, колите, желчнокаменной болезни.

7. *Кортико-висцеральная теория* (К.Быков, И.Курцин). Подчеркивает ведущую роль нарушений условнорефлекторной деятельности головного мозга (неврозов) в язвообразовании.

В настоящее время формируется концепция, в соответствии с которой образование язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке происходит в результате возникающих изменений в соотношении факторов "агрессии" и "защиты". К факторам "агрессии" относят повышение кислотности и ферментативной активности желудочного сока в условиях нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Уменьшение защитных свойств обусловлено снижением продукции слизи, замедлением процессов физиологической регенерации поверхностного эпителия, нарушением местного кровообращения и нервной трофики слизистой оболочки.

30.37. Какие в настоящее время выделяют патогенетические варианты язвы желудка?

1. *Экзогенная язва.*
2. *Пептическая язва.*
3. *Трофическая язва.*
4. *Гипорегенераторная язва.*

30.38. Что такое экзогенная язва желудка? Что может быть ее причиной?

Экзогенной называют язву, возникающую в результате непосредственного действия на слизистую оболочку желудка повреждающих факторов внешней среды.

В эксперименте множественные язвы желудка экзогенного происхождения моделируются с помощью:

- а) физических воздействий — введение в желудок раздробленного стекла (механическое повреждение), кипятка, жидкого азота и т.п.;
- б) химических влияний — введение в желудок сильных кислот и щелочей.

В развитии экзогенной язвы у человека наибольшее значение имеют микробные факторы, в частности *Campylobacter pyloridis*. Этот возбудитель попадает в желудок через рот, внедряется в защитный слой слизи и прикрепляется к апикальной поверхности клеток эпителия. Наиболее активно заселяется выходной отдел желудка и луковица двенадцатиперстной кишки. Внедрение возбудителя в слизистую вызывает локальный иммунный ответ образовавшиеся антитела взаимодействуют с поверхностными антигенами бактерий. Это в свою очередь приводит к выходу в слизистую полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов) — развивается воспаление (отек, гиперемия), образуются вначале эрозии, которые со временем переходят в язву.

30.39. Что такое пептическая язва желудка? Как ее моделируют в эксперименте?

Пептической называют язву, которая возникает в результате переваривающего действия желудочного сока на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки.

Различают два патогенетических варианта пептической язвы:

1) язва, образующаяся в результате *повышения "агрессивности"* желудочного сока (увеличение количества сока, его кислотности и переваривающей силы). В эксперименте может возникать при моделировании желудочной гиперсекреции (см. вопр. 30.34);

2) язва, обусловленная *уменьшением защитных свойств* слизистой оболочки. В этих условиях желудочный сок, обладающий нормальной "агрессивностью", оказывает переваривающее действие на измененную слизистую. Существует два подхода к моделированию в эксперименте пептической язвы этого вида: а) нарушение образования слизи (введение глюкокортикоидов, салицилатов) и б) разрушение слизистого барьера веществами-детергентами (введение в желудок желчных кислот, воспроизведение дуодено-гастрального рефлюкса).

30.40. Что такое трофические язвы желудка? Как их воспроизводят в эксперименте?

Трофическими называют язвы, которые возникают в результате нарушения питания слизистой оболочки желудка.

К трофическим язвам относятся:

а) *сосудистые язвы*. Образуются вследствие нарушений кровоснабжения стенки желудка. В эксперименте их моделируют путем перевязки питающих желудок артерий, введения в желудочные артерии атофана — вещества, вызывающего склерозирование стенки и облитерацию просвета сосудов; введение больших доз катехоламинов, обуславливающих спазм артерий и ишемию слизистой желудка;

б) *нейрогенные язвы*. Являются результатом нарушений нервной трофики и развития нейродистрофического процесса. В эксперименте моделируют перерезанием нервов, иннервирующих стенку желудка.

30.41. Что такое гипорегенераторные язвы желудка? Чем они могут быть обусловлены?

Гипорегенераторные язвы возникают в результате нарушения регенерации эпителия слизистой оболочки. В норме покровный эпителий и железистый аппарат слизистой желудка полностью обновляется через каждые 5 сут. Если процессы регенерации по каким-либо причинам нарушаются, то вначале образуются поверхностные дефекты — эрозии, а затем и более глубокие — язвы.

Развитие гипорегенераторных язв может быть обусловлено:

а) действием высоких доз глюкокортикоидов, подавляющих биосинтез белка и клеточное деление; б) белковым голоданием; в) гиповитаминозами; г) действием ядов — ингибиторов биосинтеза белков.

30.42. Чем проявляется желудочная гипосекреция? Каково ее значение?

Для желудочной гипосекреции характерны:

1) уменьшение количества желудочного сока натощак и после приема пищи;

2) уменьшение или нулевая кислотность желудочного сока (*гипо- или анацидитас*), уменьшение содержания в нем или отсутствие свободной соляной кислоты (*гипо- или ахлогидрия*);

3) уменьшение переваривающей способности желудочного сока вплоть до *ахилии* (полного прекращения образования соляной кислоты и ферментов).

Уменьшение желудочной секреции приводит к расстройствам пищеварения по ходу всего пищеварительного канала. Это обусловлено тем, что в условиях недостаточного образования желудочного сока

привратник постоянно открыт и содержимое желудка быстро переходит в двенадцатиперстную кишку, где среда в отсутствие поступающей из желудка соляной кислоты становится постоянно щелочной. Это обстоятельство тормозит образование секретина, вследствие чего уменьшается секреция поджелудочного сока и нарушаются процессы полного пищеварения в кишках. Недостаточно переваренные компоненты пищи раздражают рецепторы слизистой оболочки кишок, что приводит к усилению их перистальтики, — развиваются поносы.

Кроме того, в отсутствие соляной кислоты в желудке усиленно развивается микрофлора. С этим связана активация процессов гниения и брожения в желудке и появление таких диспептических симптомов, как отрыжка, обложенный язык и др.

30.43. Как в эксперименте можно моделировать желудочную гипосекрецию?

I. Воздействия на нервные механизмы регуляции желудочной секреции:

а) блокада рецепторов слизистой оболочки желудка (применение местноанестезирующих веществ);

б) перерезка блуждающего нерва или его ветвей (селективная ваготомия);

в) использование ганглиоблокаторов (п-холинолитиков);

г) применение м-холинолитиков.

II. Воздействия на гуморальные механизмы регуляции образования и секреции желудочного сока:

а) блокада H_2 -рецепторов (гистаминовых), например, циметидином;

б) применение антагонистов гастрина — секретина, гастрингибирующего пептида и др.

30.44. Каковы причины панкреатической гиперсекреции? Чем она может проявляться?

Увеличение образования и секреции поджелудочного сока (панкреатическая гиперсекреция) может быть обусловлено:

1) повышением тонуса парасимпатической нервной системы (блуждающего нерва);

2) увеличением образования и секреции гастроинтестинальных гормонов, стимулирующих секрецию воды и гидрокарбонатов в составе поджелудочного сока (секретин) и повышающих содержание в нем пищеварительных ферментов (холецистокинин-панкреозимин).

Увеличение панкреатической секреции улучшает процессы полного пищеварения, однако при некоторых условиях может способствовать развитию острого панкреатита.

30.45. Что такое острый панкреатит? Какова его этиология?

Острый панкреатит — это воспаление поджелудочной железы, характеризующееся острым течением.

Его возникновение и развитие может быть обусловлено следующими этиологическими факторами:

- 1) обильный прием жирной пищи;
- 2) злоупотребление алкоголем и сопровождающее его переедание;
- 3) желчные камни и полипы протока поджелудочной железы;
- 4) механическое повреждение поджелудочной железы при травмах и хирургических вмешательствах;
- 5) инфекционные агенты (вирус эпидемического паротита, коксаки, бактериальная инфекция);
- 6) интоксикация, включая действие некоторых лекарственных средств (иммунодепрессанты, тиазиды и др.).

30.46. Что является главным звеном патогенеза острого панкреатита? Какие выделяют патогенетические варианты этого заболевания?

Ведущим механизмом развития острого панкреатита любой этиологии является преждевременная активация ферментов поджелудочного сока в протоках поджелудочной железы. Наибольшее значение имеет активация трипсина, т.е. образование его из трипсиногена под действием активных протеолитических ферментов клеточного (лизосомального) или кишечного происхождения. Особенностью активации ферментов в протоках поджелудочной железы является то, что этот процесс имеет лавинообразный характер и, возникнув в одном месте железы, быстро охватывает все ее протоки. Это обусловлено аутокаталитическими реакциями, в ходе которых молекулы активных энзимов (трипсина, химотрипсина) преобразуют неактивные ферменты (трипсиноген, химотрипсиноген) в активные.

Таким образом, для инициирования острого панкреатита нужна "искра", которой могут стать даже единичные молекулы активных протеаз, попавшие в протоки железы из поврежденных клеток или кишок.

В зависимости от источника таких протеаз и механизмов их попадания в протоки поджелудочной железы выделяют три патогенетических варианта острого панкреатита.

I. Первично альтеративный.

II. Гипертензивный.

III. Рефлюксный.

30.47. Чем характеризуется первично альтеративный вариант развития острого панкреатита?

Первично альтеративный вариант острого панкреатита развивается в результате повреждения ткани поджелудочной железы различными альтерирующими факторами. Это может быть механическое повреждение (травма, операционные вмешательства), воздействие химических агентов (отравление щелочами, кислотами), биологических факторов (вирусы, бактерии); ишемическое или аллергическое повреждение.

Инициаторами преждевременной активации ферментов поджелудочного сока во всех этих случаях являются лизосомальные ферменты, высвобождающиеся из поврежденных клеток ткани железы.

30.48. Что лежит в основе развития гипертензивного варианта острого панкреатита?

Гипертензивный вариант острого панкреатита развивается в результате повышения давления панкреатического сока в протоках поджелудочной железы.

В зависимости от причин возникшей гипертензии различают две разновидности этого варианта:

1) **гиперсекреторный панкреатит.** Причиной повышения давления в протоках железы является резкое увеличение секреции поджелудочного сока (жирная пища, алкоголь, стимулирующие образование секретина и холецистокинин-панкреозимина), когда панкреатические протоки не в состоянии быстро пропустить весь образовавшийся сок (относительная недостаточность протоков). В этом случае имеют значение анатомо-физиологические особенности выводящих протоков железы, поэтому панкреатит в такой форме может возникнуть не у всех;

2) **обтурационный панкреатит.** Гипертензия в протоках поджелудочной железы возникает при нормальном уровне секреции, но при наличии препятствий (обтурации) оттоку сока (камни, сдавление протоков извне и др.).

Повышенное давление сока является причиной повреждения клеток, выстилающих протоки железы. Это приводит к выходу лизосомальных ферментов и активации трипсина с последующей реализацией аутокаталитического механизма (см. вопр. 30.46).

30.49. Какие условия вызывают рефлюксный вариант развития острого панкреатита?

Рефлюксный вариант острого панкреатита возникает в результате забрасывания в протоки поджелудочной железы содержимого двенадцатиперстной кишки или желчи.

Дуодено-панкреатический рефлюкс возникает при увеличении внутридуоденального давления (кишечная непроходимость) или ослаблении сфинктера Одди. Инициатором преждевременной активации ферментов поджелудочной железы в этом случае является *энтjeroкиназа* — протеолитический фермент, вырабатываемый слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки.

Условием возникновения *желчно-панкреатического рефлюкса* является общность конечного участка панкреатического и общего желчного протоков (общая ампула). При этом желчные кислоты, обладающие детергентным действием, при попадании в протоки поджелудочной железы повреждают их клетки. Из последних выходят лизосомальные ферменты, которые и запускают процесс активации панкреатических ферментов. Кроме того, желчные кислоты могут активировать липазу поджелудочного сока, хотя есть данные, что панкреатическая липаза не нуждается в активации.

30.50. Опишите патогенез местных изменений в поджелудочной железе при остром панкреатите.

Преждевременная активация ферментов панкреатического сока в протоках поджелудочной железы вызывает самопереваривание железистой ткани. Так, под действием трипсина и химотрипсина происходит гидролитическое расщепление тканевых белков и белковых компонентов клеток. Эластаза вызывает гидролиз эластина — составной части базальных мембран сосудов. Фосфолипаза, расщепляя фосфолипиды клеточных мембран, обуславливает нарушение их барьерной функции, а липаза, подвергая гидролизу триглицериды, вызывает развитие некроза жировой ткани. Из фосфолипидов мембран высвобождается арахидоновая кислота, из которой образуются простагландины. Из крови в ткань железы поступает калликреиноген и α_2 -глобулины. Под действием трипсина и химотрипсина происходит активация калликреина и в конечном итоге образуются кинины.

Активные ферменты поджелудочного сока, простагландины, кинины — все эти факторы вызывают вторичную альтерацию ткани поджелудочной железы, повышение проницаемости сосудов с развитием отека, геморрагий; возникновение боли. Развивается острое воспаление, которое имеет ряд отличительных признаков. Во-первых, оно является *генерализованным*, т.е. охватывает всю ткань железы; во-вторых, очень выражена стадия альтерации (иногда развивается *полный некроз железы*); в-третьих, очень характерными являются сосудистые изменения и связанная с ними экссудация (*отек, геморрагии*).

30.51. Какие механизмы лежат в основе развития панкреатического шока?

Панкреатический шок является тяжелым общим проявлением острого панкреатита и характеризуется нарушениями общей гемодинамики (падением артериального давления) и генерализованными расстройствами микроциркуляции.

В патогенезе панкреатического шока имеют значение два механизма.

I. Болевой механизм. Резкая острая опоясывающая боль, возникающая при панкреатите, с одной стороны, обусловлена отеком поджелудочной железы (давление на солнечное сплетение), с другой, — действием активных пищеварительных ферментов (трипсин, фосфолипаза и др.) и биологически активных веществ (кинины, простагландины) на нервные окончания железы. Интенсивная боль вызывает вначале возбуждение, а затем запредельное торможение в жизненно важных центрах головного мозга. Это ведет к угнетению внешнего дыхания и нарушениям системного кровообращения — развивается *болевой шок* (см. разд. 12).

II. Гуморальный механизм. Обусловлен ферментемией — поступлением в кровь активных панкреатических ферментов. Попадшие в кровь ферменты инактивируются естественными ингибиторами протеаз (α_1 -ингибитор протеаз, антитромбин III, α_2 -макроглобулин, α_2 -антиплазмин, интер- α -ингибитор трипсина и др.). Однако если их мощность недостаточна и все поступившие ферменты не могут быть инаktivированы, то происходит активация биохимических систем крови, обусловленная главным образом трипсином. При этом активируются калликреин-кининовая система, системы свертывания крови и фибринолиза. Образующиеся кинины, с одной стороны, вызывают генерализованное расширение сосудов, что ведет к уменьшению общего периферического сопротивления, а с другой, — повышают проницаемость сосудов, вследствие чего жидкая часть крови переходит в ткани (плазморрагии) и, следовательно, уменьшается объем циркулирующей крови. Отмеченные изменения гемодинамики обуславливают падение артериального давления. Активация свертывающей и фибринолитической систем является причиной развития ДВС-синдрома и связанных с ним расстройств микроциркуляции (см. разд. 26.3).

30.52. Какими синдромами проявляется панкреатический шок?

1. Острая артериальная гипотензия (коллапс). Обусловлена расширением сосудов (уменьшается общее периферическое сопротивление

ние) и падением объема циркулирующей крови (уменьшается минутный объем сердца).

2. ДВС-синдром. Связан с активацией свертывающей и фибринолитической систем, а также с повышением проницаемости кровеносных сосудов.

3. Гипоксический синдром. Обусловлен:

а) *циркуляторной гипоксией* — нарушениями общей гемодинамики (падение артериального давления) и микроциркуляции (ДВС-синдром);

б) *дыхательной гипоксией* — угнетением деятельности дыхательного центра (запредельное торможение жизненно важных центров при сильном болевом синдроме);

в) *гемической гипоксией*, возникающей в результате гемолиза эритроцитов, обусловленного панкреатической фосфолипазой.

4. Интоксикационный синдром. Связан с поступлением в кровь продуктов аутолитического распада ткани поджелудочной железы.

30.53. Какие причины вызывают развитие панкреатической гипосекреции? Каково ее значение?

Причинами уменьшения образования и секреции поджелудочного сока (панкреатической гипосекреции) могут быть:

а) нейрогенное торможение внешнесекреторной функции поджелудочной железы (уменьшение тонуса блуждающего нерва, отравление атропином и др.);

б) дуоденит — воспаление слизистой двенадцатиперстной кишки, вследствие чего уменьшается образование стимуляторов панкреатической секреции — секретина и холецистокинин-панкреозимина;

в) нарушение выведения поджелудочного сока (закупорка протоков, их сдавление);

г) уменьшение количества секреторных клеток (разрушение, хронические панкреатиты);

д) наследственно обусловленная недостаточность энтерокиназы, вследствие чего нарушается начальная активация протеолитических ферментов поджелудочного сока (трипсина, химотрипсина).

Главным следствием панкреатической гипосекреции является нарушение полостного пищеварения в кишках — развитие *синдрома мальдигестии*.

30.54. Что такое синдром мальдигестии? Чем он проявляется?

Синдромом мальдигестии обозначают нарушения полостного пищеварения, обусловленные недостаточным поступлением в

кишки пищеварительных ферментов, в частности при панкреатической гипосекреции.

Этот синдром проявляется:

1) нарушением переваривания *жиров* (отсутствие липазы, фосфолипаз). Не усваивается 60–80% жира, который выводится с калом, — появляется симптом *стеатореи* (жир в кале);

2) расстройствами всасывания *жирорастворимых витаминов* — развиваются признаки *гиповитаминозов А, Е, К*;

3) нарушением переваривания *белков* (отсутствие пищеварительных протеаз). Не усваивается до 30–40% пищевого белка. В кале появляется большое количество *мышечных волокон*;

4) нарушением переваривания *углеводов* (отсутствие амилазы);

5) нарушением расщепления *нуклеиновых кислот* (отсутствие нуклеаз).

30.55. Что такое кишечные дискинезии? Какие существуют их варианты?

Кишечными дискинезиями называют нарушения двигательной (моторной) функции кишок.

Выделяют два варианта кишечных дискинезий: *гиперкинетический* и *гипокинетический*.

Для первого характерно усиление перистальтики кишок, сегментирующих и маятникообразных движений, что проявляется развитием поносов (диарей).

Второй, наоборот, характеризуется ослаблением двигательной активности кишок, вследствие чего возникают запоры.

30.56. Назовите причины и значение гиперкинетических дискинезий кишок.

Причинами кишечных дискинезий *гиперкинетического типа* могут быть:

а) повышение возбудимости рецепторов кишок к адекватным раздражителям, что сопровождается развитием воспаления слизистой оболочки кишок (энтериты, колиты);

б) действие на рецепторы кишок необычных, патологических раздражителей — непереваренной пищи (например, при ахилии), продуктов гниения и брожения, токсических веществ и т.п.;

в) увеличение возбудимости центров блуждающего нерва;

г) увеличение образования некоторых гастроинтестинальных гормонов, усиливающих перистальтику кишок, например мотилина.

Последствиями кишечных дискинезий гиперкинетического типа являются: а) расстройства пищеварения (переваривания, всасывания);

б) обезвоживание; в) выделительный негазовый ацидоз (потеря гидрокарбонатов).

30.57. Чем проявляются гипокINETические дискинезии кишок? Каковы причины их развития и значение?

Кишечные дискинезии *гипокINETического типа* проявляются уменьшением перистальтики кишок, что приводит к возникновению запоров. В зависимости от механизмов развития выделяют два вида запоров: спастические и атонические.

Спастические запоры возникают в результате стойкого длительного тонического сокращения гладкой мускулатуры кишок (спазма) и могут быть обусловлены висцеро-висцеральными рефлексамии или действием токсических факторов (например, отравление свинцом).

Причиной развития *атонических запоров*, связанных с уменьшением сократительной функции гладких мышц кишок, могут быть:

а) скудное питание, низкое содержание клетчатки в потребляемых пищевых продуктах;

б) чрезмерное переваривание пищи в желудке (например, при желудочной гиперсекреции);

в) возрастные изменения рецепторного аппарата кишок у стариков, а также структурные изменения кишечной стенки при ожирении;

г) уменьшение тонуса блуждающего нерва;

д) нарушения внутрикишечной иннервации, например, при болезни Гиршпрунга — отсутствие ганглионарных клеток ауэрбахова сплетения в сигмовидной и прямой кишках.

Кишечные дискинезии гипокINETического типа приводят к: 1) развитию кишечной аутоинтоксикации; 2) возникновению метеоризма; 3) образованию каловых камней; 4) в крайних случаях может развиваться кишечная непроходимость.

30.58. Что такое кишечная непроходимость? Как она классифицируется?

Непроходимость кишок (ileus) — это заболевание, характеризующееся нарушением прохождения содержимого кишок вследствие обтурации, сдавления или нарушения их функций.

Кишечную непроходимость классифицируют следующим образом.

I. Механическая:

а) *обтурационная*. Развивается вследствие закупорки просвета кишки опухолью, каловыми камнями, клубком гельминтов;

в) *странгуляционная*. Является результатом сдавления кишки извне (заворот, ущемление в грыжевых воротах, узлообразование). Особенностью этого вида непроходимости является сдавление

сосудов брыжейки, что нарушает питание стенки кишки вплоть до некроза.

II. Динамическая:

а) *спастическая*. Обусловлена спастическим сокращением гладких мышц кишок;

б) *паралитическая*. Развивается вследствие глубокого угнетения двигательной функции кишок.

30.59. Какими изменениями в организме проявляется непроходимость кишок? Каков их патогенез?

I. Болевой синдром. Развивается вследствие спазма гладких мышц, некроза стенки кишки, ее растяжения жидкостью. В результате длительной интенсивной боли могут появляться признаки болевого шока (падение артериального давления, расстройства внешнего дыхания), обусловленные запредельным торможением сосудодвигательного и дыхательного центров после их перевозбуждения.

II. Обезвоживание. В условиях кишечной непроходимости происходит накопление большого количества жидкости в кишках выше места препятствия. Причиной этого являются:

а) увеличение секреции пищеварительных желез в ответ на растяжение стенки кишки жидкостью и газами;

б) переход жидкости из кровеносных сосудов в кишки (транссудация) вследствие застоя крови и увеличения проницаемости стенки сосудов;

в) нарушение процессов всасывания воды.

Накопление жидкости в кишках приводит к увеличению внутрикишечного давления, что обуславливает раздражение большого количества рецепторов и возникновение рвоты. Чем выше препятствие в кишках, тем интенсивнее рвота и тем более выражено обезвоживание.

III. Нарушение оборота пищеварительных ферментов. Увеличение внутрикишечного давления приводит к забрасыванию содержимого кишок (в том числе и пищеварительных соков, энтерокиназы) в протоки поджелудочной железы. Происходит преждевременная активация ферментов поджелудочного сока, вследствие чего развивается *острый панкреатит* с явлениями панкреатического шока (см. вопр. 30.49 и 30.54).

IV. Нарушения кислотно-основного состояния. Если при неукротимой рвоте теряются в большей мере хлориды — развивается *негазовый алкалоз*, если гидрокарбонаты — *негазовый ацидоз* (см. разд. 25).

V. Кишечная аутоинтоксикация. Особенно выражена при низкой кишечной непроходимости. Проявляется признаками недостаточности печени (см. разд. 31).

VI. Острый перитонит (воспаление брюшины). Обусловлен микробами, которые проникают через некротизированную стенку кишки в полость брюшины. Перитонит является фактором, вызывающим и усиливающим боль и болевой шок, а также, вызывая рефлекторную рвоту, способствует развитию обезвоживания, нарушений кислотно-основного состояния и расстройств системной гемодинамики.

VII. Расстройства общего кровообращения и микроциркуляции. Нарушения системной гемодинамики (падение артериального давления, уменьшение минутного объема сердца, уменьшение общего периферического сопротивления) являются проявлением болевого и панкреатического шока, а также обезвоживания. Сгущение крови (гемоконцентрация) приводит к расстройствам микроциркуляции.

VIII. Гипоксия. Обусловлена расстройствами кровообращения и внешнего дыхания.

IX. Нарушения функций жизненно важных органов (почек, сердца, головного мозга). Вызваны развитием гипоксии и интоксикации.

30.60. Какие причины могут вызывать нарушения дефекации? Чем могут проявляться эти нарушения?

Причинами нарушений *оторожнения кишок (дефекации)* могут быть:

а) выпадение влияния коры головного мозга на спинномозговой центр дефекации (испуг, страх);

б) повреждение центра дефекации в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга;

в) поражения периферических нервов: nn. pelvici, hypogastrici;

г) расстройства функции мышц, принимающих участие в дефекации.

Нарушения опорожнения кишок могут проявляться:

1) непроизвольной дефекацией;

2) отсутствием позывов на дефекацию или, наоборот, частыми ложными позывами;

3) недержанием каловых масс.

30.61. Что такое синдром мальабсорбции? Чем могут быть обусловлены нарушения всасывания?

Синдромом мальабсорбции называют симптомокомплекс, который возникает в результате нарушений всасывания веществ в кишках.

Нарушения всасывания в кишках могут быть обусловлены расстройствами, возникающими на трех уровнях. Поэтому выделяют:

1) *преэнтероцитарные нарушения*. Развиваются вследствие расстройств процессов пищеварения, предшествующих всасыванию;

2) *энтероцитарные*. Возникают в результате нарушения деятельности эпителиальных клеток слизистой кишок (энтероцитов);

3) *постэнтероцитарные*. Являются следствием нарушения процессов, обеспечивающих поступление всасываемых веществ во внутреннюю среду организма (кровь, лимфу).

30.62. Какие презэнтероцитарные нарушения могут лежать в основе расстройств всасывания в кишках?

1. Нарушения *двигательной функции пищеварительного канала*.

2. Нарушения *полостного пищеварения* (синдром мальдигестии). По происхождению они могут быть гастрогенными, панкреатогенными, гепатогенными, энтерогенными, дисрегуляторными, ятрогенными (связаны с длительным применением антибиотиков и других лекарственных препаратов).

3. Нарушения *пристеночного пищеварения*. Чаще всего они обусловлены расстройствами образования и встраивания ферментов в плазматическую мембрану микроворсинок энтероцитов.

30.63. Что такое интестинальные ферментопатии? Чем они могут проявляться?

Интестинальные ферментопатии — это наследственно обусловленные нарушения синтеза пищеварительных ферментов микроворсинок, обеспечивающих процессы пристеночного (мембранного) пищеварения.

Среди интестинальных ферментопатий наиболее часто встречаются непереносимость дисахаридов (лактозы, сахарозы, трегалозы) и недостаточность пептидаз (глутеновая болезнь).

Непереносимость дисахаридов обусловлена недостаточностью дисахаридаз. В некоторых регионах Африки, Азии и Южной Америки 90% населения не переносит молоко и его не потребляет. У представителей указанных этнических групп отсутствует фермент лактаза, расщепляющий лактозу молока. В силу этого нерасщепленная лактоза, накапливаясь на поверхности слизистой, раздражает рецепторы кишок и вызывает профузные поносы.

Глутеновая болезнь обусловлена недостаточностью пептидаз и характеризуется непереносимостью продуктов из злаков. Распространена в Европе, в частности в Голландии. Глютен — белковая часть клейковины некоторых злаков (пшеницы, риса, ячменя, овса) — состоит из безвредного глютеина и глиадина, обладающего токсическим действием на слизистую тонкой кишки (вызывает энтерит, поносы). При недостаточности пептидаз глиадин не расщепляется и оказывает свое токсическое действие.

30.64. Какие энтероцитарные нарушения могут обусловливать синдром мальабсорбции?

Причинами *мальабсорбции* могут быть такие энтероцитарные нарушения:

1) уменьшение площади всасывания (состояние после резекции кишки, атрофия ворсинок и микроворсинок);

2) наследственно обусловленные и приобретенные нарушения образования белков — переносчиков моносахаридов (непереносимость глюкозы, галактозы, фруктозы), аминокислот (триптофанмальабсорбция), ионов кальция (гиповитаминоз D);

3) нарушения функционирования ионных насосов энтероцитов (транспорт моносахаридов и аминокислот сопряжен с работой Na-K-насосов);

4) дефицит энергии (всасывание большинства веществ — процесс энергозависимый);

5) нарушение сборки в энтероцитах транспортируемых комплексов (хиломикронов, липопротеидов).

30.65. Какие постэнтероцитарные расстройства вызывают нарушение всасывания веществ в кишках?

Причинами *мальабсорбции* могут быть такие постэнтероцитарные нарушения:

1) нарушения кровообращения в стенке кишок. Могут быть обусловлены расстройствами общей гемодинамики в системе воротной вены и местными нарушениями (ишемия, венозная гиперемия, тромбоз, эмболия, реакции сосудов при воспалении);

2) нарушения лимфооттока. Кроме общих расстройств лимфообращения они могут быть связаны с нарушениями сокращения ворсинок стенки кишок. Такое сокращение в норме осуществляется благодаря местным рефлексам с участием подслизистого нервного сплетения (сплетения Месснера) и при участии вещества вилликинина, образуемого слизистой тонкой кишки.

31. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

31.1. Какие факторы могут быть причиной поражений печени?

Поражения печени могут вызывать:

1) *физические факторы* — ионизирующее излучение, механическая травма;

2) *химические агенты*, обладающие токсическим (гепатотропным) действием. Они могут быть как экзогенного происхождения (алкоголь, промышленные яды — четыреххлористый углерод, фосфорорганические соединения, хлороформ, мышьяк; лекарственные препараты — ПАСК-натрий, сульфаниламиды, цитостатики, некоторые антибиотики; растительные яды — афлатоксин, мускарин, алкалоиды гелиотропа), так и эндогенного (продукты распада тканей при ожогах, некрозах; токсикоз беременных);

3) *инфекционные агенты* — вирусы (вирусного гепатита, инфекционного мононуклеоза), возбудители туберкулеза, сифилиса, простейшие (лямблии, амёбы), грибы (актиномицеты), гельминты (эхинококк, аскариды);

4) *алиментарные факторы* — белковое, витаминное голодание, очень жирная пища;

5) *аллергические реакции* на введение вакцин, сывороток, пищевых продуктов и лекарственных препаратов;

6) *нарушение кровообращения* в печени местного (ишемия, венозная гиперемия, тромбоз, эмболия) и общего (при недостаточности кровообращения) характера;

7) *эндокринные и обменные нарушения* в организме (сахарный диабет, гипертиреоз, ожирение);

8) *опухоли* (гепатоцеллюлярный рак) и их метастазы в печень (рак желудка, легких, молочной железы, лейкозные пролифераты);

9) *генетические дефекты* обмена веществ (наследственные ферментопатии), врожденные пороки развития печени.

31.2. Что такое недостаточность печени? Как она классифицируется?

Недостаточность печени — это патологическое состояние, при котором деятельность этого органа не способна обеспечить постоянство внутренней среды организма в соответствии с его требованиями.

Классифицируют ее следующим образом.

I. Недостаточность печени может быть относительной и абсолютной.

Относительная возникает при первичном повышении нагрузки на печень, когда требования организма по поддержанию гомеостаза превышают функциональные возможности печени.

Абсолютная недостаточность развивается при первичном поражении печени, вследствие чего уменьшается ее функциональные возможности и она не способна обеспечивать постоянство внутренней среды даже в обычных условиях.

Относительная недостаточность печени со временем может переходить в абсолютную. Последовательность событий в этом случае такова: повышение нагрузки на печень → относительная недостаточность печени → нарушение постоянства внутренней среды → вторичное поражение печени → абсолютная печеночная недостаточность.

II. В зависимости от причин повреждения гепатоцитов абсолютная недостаточность печени может быть:

а) *печеночно-клеточной*; б) *холестатической*; в) *печеночно-сосудистой*.

III. В зависимости от количества функций, которые нарушаются при поражениях печени, недостаточность этого органа может быть *тотальной* (нарушаются все виды функций печени) и *парциальной* (страдает одна или несколько функций).

IV. По клиническому течению недостаточность печени может быть *острой* и *хронической*.

31.3. В каких случаях развивается печеночно-клеточная недостаточность печени? Каковы ее причины? Как ее моделируют в эксперименте?

Печеночно-клеточная недостаточность развивается вследствие непосредственного повреждения гепатоцитов патогенными агентами.

Причинами ее возникновения могут быть физические факторы (ионизирующая радиация), гепатотропные яды (четырёххлористый углерод, токсины бледной поганки, алкалоиды гелиотропа), вирусы инфекционного и сывороточного гепатита. Последние вызывают поражение печени вследствие прямого цитотоксического действия (размножаются в гепатоцитах) и образования аутоантител на измененные вирусом собственные белки печеночных клеток (аутоиммунный механизм повреждения).

В эксперименте на животных печеночно-клеточная недостаточность моделируется путем полного или частичного удаления печени, а также с помощью вводимых в организм ядов (четырёххлористого углерода, хлороформа, тринитротолуола и др.).

31.4. Что является причиной развития холестатической недостаточности печени? Как ее воспроизводят в эксперименте?

Холестатическая недостаточность развивается вследствие первичных расстройств желчеобразования и желчевыделения. Наиболее частой причиной ее развития является *механическая желтуха* (см. вопр. 31.25).

Повреждение гепатоцитов в условиях длительного холестаза (нарушение выведения желчи) обусловлено по крайней мере двумя причинами: а) механическим действием желчи на печеночные клетки (сдавление, разрыв мембран); б) разобщением окисления и фосфорилирования (действие билирубина и желчных кислот на митохондрии), в результате чего возникает дефицит АТФ, а затем и дегенеративные изменения в гепатоцитах.

В эксперименте холестатическую недостаточность моделируют путем перевязки желчевыводящих протоков.

31.5. В каких случаях развивается печеночно-сосудистая недостаточность печени? Как ее можно моделировать в эксперименте?

Печеночно-сосудистая недостаточность развивается в результате первичных нарушений кровообращения в печени. При этом основным механизмом повреждения гепатоцитов является *гипоксия*.

Наиболее частыми причинами печеночно-сосудистой недостаточности являются *портальная гипертензия* и *ишемия печени*.

В эксперименте расстройства кровообращения в печени моделируют с помощью следующих методов: а) наложение порто-кавальных анастомозов (фистула Экка, фистула Экка-Павлова); б) перевязка воротной вены; в) перевязка печеночных вен; г) наложение лигатуры на печеночную артерию.

31.6. Что такое цирроз печени? Какие патогенетические варианты его выделяют?

Цирроз печени — это хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся разрастанием соединительной ткани, патологической регенерацией ткани печени и перестройкой структуры органа, проявляющееся признаками печеночной недостаточности. Цирроз является следствием необратимого повреждения большого количества печеночных клеток.

В зависимости от причин, вызвавших такое повреждение, выделяют три патогенетических варианта цирроза печени:

а) *постнекротический*. Проявляется признаками печеночно-клеточной недостаточности печени;

б) *билиарный*. Сопровождается холестатической недостаточностью печени;

в) *портальный*. Является структурной основой печеночно-сосудистой недостаточности печени.

31.7. Нарушениями каких функций печени может проявляться ее недостаточность?

При недостаточности печени могут нарушаться следующие ее функции.

I. *Метаболические* — участие печени в углеводном, жировом, белковом обмене, обмене витаминов, гормонов и биологически активных веществ.

II. *Защитные* — фагоцитарная и антитоксическая функции печени.

III. *Экскреторные* — образование и выделение желчи. Секреция желчи обуславливает выделительную и пищеварительную функции печени.

IV. *Гемодинамические* — участие печени в поддержании системного кровообращения.

31.8. Какие нарушения углеводного обмена могут развиваться при поражениях печени?

Участие печени в углеводном обмене состоит, главным образом, в поддержании постоянства концентрации глюкозы в плазме крови. Это достигается благодаря тому, что в печени происходит депонирование глюкозы в виде гликогена (на гликоген приходится около 20% массы печени).

Возможны два принципиально разные состояния, при которых нарушается функция печени по поддержанию постоянства концентрации глюкозы крови.

I. **Уменьшение содержания гликогена в печени.** К этому могут приводить:

а) непоступление глюкозы из кишок в печень (голодание);

б) нарушение превращения пищевых моносахаридов (фруктозы, галактозы) в глюкозу, что характерно для наследственно обусловленных заболеваний — *фруктоземии* и *галактоземии*;

в) нарушение *глюконеогенеза* (например, при гипофункции коры надпочечников);

г) нарушение синтеза гликогена из глюкозы, обусловленное уменьшением активности ферментов *гликогенеза* (например, наследственно обусловленное заболевание — *агликогеноз*);

д) дефицит АТФ, необходимого для транспорта глюкозы в гепатоциты и реакций биосинтеза гликогена.

II. Нарушения процессов высвобождения глюкозы из гликогена и поступления ее в кровь. Эти нарушения лежат в основе наследственных заболеваний, получивших название *гликогенозов*.

Поскольку образование глюкозы из гликогена в гепатоцитах может происходить двумя путями (фосфоролитическим и гидролитическим), то возможны две группы гликогенозов.

1. Гликогенозы, при которых нарушается *фосфоролитическое расщепление* гликогена. К ним, в частности, относятся дефицит киназы фосфорилазы, фосфорилазы (болезнь Герша), глюкозо-6-фосфатазы (болезнь Гирке).

2. Гликогенозы с расстройствами *гидролитического расщепления* гликогена в лизосомах гепатоцитов. В эту группу, в частности, входят болезнь Помпе, болезнь Форбса–Кори, болезнь Андерсена.

Морфологически гликогенозы проявляются значительным увеличением содержания гликогена в гепатоцитах. Однако этот гликоген не может быть источником глюкозы крови.

Основным проявлением нарушений углеводной функции печени является развитие *печеночной гипогликемии*, которая в тяжелых случаях может приводить к гипогликемической коме (см. разд. 20).

31.9. Какие расстройства жирового обмена могут возникать при поражениях печени?

1. Нарушения переваривания и всасывания жиров в тонкой кишке при патологии желчеобразования и желчевыведения (см. вопр. 31.29);

2. Нарушения синтеза триглицеридов, фосфолипидов, холестерина, а также образования липопротеидов плазмы крови (ЛПОНП и ЛПВП);

3. Избыточное образование *кетонových тел* (см. разд. 21);

4. *Жировая дистрофия* (жировая инфильтрация, жировой гепатоз) печени.

31.10. Что такое жировая дистрофия печени? Каков ее патогенез?

Жировая дистрофия печени — это увеличение в несколько раз по сравнению с нормой содержания триглицеридов в печеночных клетках, в результате чего развивается диффузное или очаговое ожирение печени.

Наиболее частыми причинами жировой дистрофии печени являются ожирение, сахарный диабет, алкоголь, хронические инфекции и

интоксикации, гепатотропные яды, алиментарные факторы (белковое голодание, дефицит в пище так называемых липотропных веществ — холина, метионина).

В патогенезе жировой дистрофии печени выделяют два механизма (рис. 144).

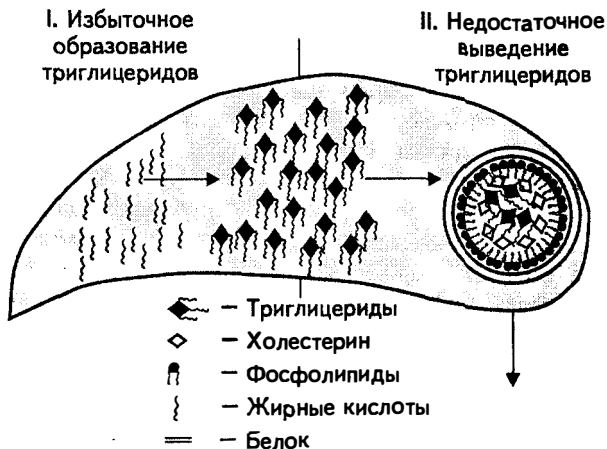


Рис.144. Механизмы развития жировой дистрофии печени

I. Избыточное образование триглицеридов из жирных кислот. Это может быть обусловлено: а) увеличенным поступлением жирных кислот в печень (гиперлипацидемия); б) нарушением окисления жирных кислот в гепатоцитах (гипоксия, дефицит коферментов, преимущественное использование для энергетических потребностей других соединений, в частности алкоголя).

II. Недостаточное выведение триглицеридов из печени в кровь в составе ЛПОНП (липопротеидов очень низкой плотности). Причинами этого могут быть: а) нарушения синтеза основных компонентов липопротеидных частиц (белковой части — апопротеина, фосфолипидов); б) нарушение формирования мицелл липопротеидов; в) расстройства процесса секреции липопротеидов.

31.11. Какие расстройства белкового обмена могут возникать при поражениях печени?

При поражениях печени могут возникать следующие расстройства белкового обмена:

1) нарушения биосинтеза белков, в том числе и белков плазмы крови (расстройства белоксинтетической функции печени);

2) нарушения преобразования аминокислот (дезаминирования, трансаминирования, декарбоксилирования);

3) нарушения образования мочевины (см. разд. 22).

31.12. Что может быть причиной нарушений белоксинтетической функции печени? Чем проявляются такие нарушения?

Белоксинтетическая функция печени нарушается при:

1) нарушениях структуры генов, несущих информацию о строении соответствующих белков (например, афибриногенемия);

2) нарушениях процессов транскрипции, т.е. синтеза информационной РНК на матрице ДНК (например, действие токсинов бледной поганки, антибиотика актиномицина D);

3) расстройствах процессов транскрипции, т.е. считывания информации с информационной РНК в рибосомах (например, действие антибиотика пурамицина);

4) уменьшении количества аминокислот, необходимых для биосинтеза белков (например, белково-энергетическая недостаточность, дефицит в пище незаменимых аминокислот);

5) дефиците АТФ, энергия которого используется в биосинтетических процессах (гипоксия, голодание, гиповитаминозы В₁, В₂, РР, действие ингибиторов ферментов, разобщение окисления и фосфорилирования).

В печени синтезируется подавляющее большинство белков плазмы крови: все альбумины, 75–90% α-глобулинов, около 50% β-глобулинов. Поэтому наиболее яркие проявления нарушений белоксинтетической функции печени связаны с расстройствами образования именно белков плазмы крови. К таким проявлениям относятся гипопротейнемический и геморрагический синдромы.

Гипопротейнемический синдром возникает в результате уменьшения концентрации альбуминов в плазме крови. Это приводит к снижению онкотического давления плазмы, следствием чего может быть развитие отеков.

Геморрагический синдром (повышенная кровоточивость) является следствием нарушений синтеза белков-факторов свертывания крови (фибриногена, протромбина, проконвертина, проакцелерина).

31.13. Какие нарушения обмена витаминов могут развиваться при поражениях печени?

При поражениях печени могут развиваться следующие расстройства в обмене витаминов:

1) нарушение образования биологически активных форм витами-

нов из витаминов-предшественников (например, тиаминпирофосфата из витамина В₁);

2) нарушение депонирования витаминов в печени (например, витамина В₁₂);

3) расстройства всасывания жирорастворимых витаминов в результате нарушений желчеобразовательной функции печени.

Клинически все указанные расстройства проявляются развитием признаков соответствующих гиповитаминозов.

31.14. Как нарушается обмен микроэлементов при поражении печени?

При заболеваниях печени нарушаются: а) депонирование железа (в форме ферритина), меди, цинка, кобальта, молибдена, марганца и др.; б) синтез транспортных белков, обеспечивающих перенос микроэлементов в организме (трансферрина, церулоплазмينا); в) экскреция микроэлементов с желчью.

31.15. Какие нарушения в обмене гормонов и биологически активных веществ могут сопровождать развитие недостаточности печени?

В печени происходит инактивация многих гормонов и биологически активных веществ.

Инактивации подвергаются все стероидные гормоны (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, женские и мужские половые гормоны), тиреоидные гормоны, инсулин. При нарушении функции гепатоцитов уменьшается интенсивность преобразования указанных гормонов, поэтому их концентрация в крови возрастает и появляются признаки гиперфункции соответствующих эндокринных желез (вторичного гиперальдостеронизма, гипертиреоза и др.; см. разд. 33). Подобные признаки могут быть связаны и с нарушением синтеза в печени транспортных белков (например, транскортина), связывающих свободные гормоны.

Печень является органом, где происходит разрушение многих биологически активных веществ, и частности биогенных аминов — катехоламинов, гистамина, серотонина. В связи с этим при нарушениях функции гепатоцитов концентрация указанных биологически активных веществ в крови может возрастать. В результате развиваются признаки активации симпатoadреналовой системы (повышение артериального давления, тахикардия и др.), повышенного образования гистамина (зуд кожи, развитие язв в пищеварительном канале).

31.16. Чем могут проявляться нарушения защитной (барьерной) функции печени?

Защитная функция печени включает фагоцитарную и анти-токсическую.

Фагоцитарную функцию выполняют особые звездчатые эндотелиальные клетки (клетки Купфера), относящиеся к системе мононуклеарных фагоцитов. Расстройства фагоцитарной функции этих клеток описаны в разд. 8.

Антитоксическая функция присуща гепатоцитам. Она состоит в инактивации конечных продуктов обмена веществ (мочевинообразование) и экзогенных веществ, поступающих из кишок (фенол, крезол, индол, скатол, амины), а также из окружающей среды. Детоксикация разных веществ осуществляется с помощью разных химических реакций (синтеза, окисления, восстановления, гидролиза, метилирования, конъюгации), происходящих в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, пероксисомах и цитоплазме печеночных клеток.

Нарушения антитоксической функции печени проявляются признаками интоксикации, затрагивающими прежде всего центральную нервную систему. Поэтому комплекс возникающих изменений получил название *синдрома гепатоцеребральной недостаточности*.

31.17. Какие факторы могут вызывать развитие расстройств антитоксической функции печени?

К нарушениям *антитоксической функции печени* могут приводить:

1) *уменьшение количества функционирующих гепатоцитов* (например, при массивных некрозах печени). Так, установлено, что синтез мочевины из аммиака нарушается при поражении 80% и более паренхимы печени;

2) *уменьшение активности ферментов, участвующих в реакциях детоксикации*. Оно может быть обусловлено генетическими дефектами соответствующих ферментов (например, наследственное нарушение ферментов синтеза мочевины) или приобретенными нарушениями их образования (расстройства белоксинтетической функции печени);

3) *уменьшение концентрации веществ, принимающих участие в инактивации токсических продуктов* (кислорода, глюкуроновой и серной кислот, глицина, таурина, цистина и др.);

4) *дефицит АТФ*. При этом могут нарушаться процессы поступления и выведения из гепатоцитов токсических веществ, а также реакции синтеза и конъюгации, требующие затрат энергии.

31.18. В чем сущность синдрома гепатоцеребральной недостаточности? Чем он может проявляться?

Синдром гепатоцеребральной недостаточности возникает в результате нарушений антитоксической функции печени и проявляется комплексом психических и невротических расстройств вплоть до потери сознания и развития коматозного состояния.

В зависимости от степени нарушений антитоксической функции печени указанный синдром может проявляться:

а) *эмоционально-психическими расстройствами*: эмоциональной неустойчивостью (чередование эйфории и депрессии), бессонницей по ночам и сонливостью днем, головной болью, головокружениями;

б) выраженными нарушениями сознания — развитием *ступора* (сонливость, спутанность сознания);

в) *печеночной комой*.

В основе развития синдрома гепатоцеребральной недостаточности лежит накопление в крови так называемых *церебротоксических веществ*.

31.19. Какие вещества, накапливающиеся в крови при недостаточности печени, являются церебротоксическими?

1. Аммиак. В организме существует два источника поступления аммиака в кровь: а) все периферические ткани, где происходят процессы дезаминирования аминокислот; б) кишки, где образование аммиака обусловлено процессами гниения, вызываемого кишечной микрофлорой.

2. Продукты окисления аминокислот в кишках. К ним относятся фенол, индол, скатол, амины (путресцин, кадаверин); соединения серы, образующиеся при окислении метионина (диметилсульфид, метилмеркаптан). С последними, в частности, связано появление специфического симптома печеночной комы — *печеночного запаха*.

3. Производные молочной и пировиноградной кислот — ацетонин, 2,3-бутиленгликоль. Причиной появления этих веществ является нарушение реакций цикла Кребса в гепатоцитах при их повреждении.

4. Низкомолекулярные жирные кислоты: масляная, валериановая, капроновая. Они появляются вследствие нарушений окисления жирных кислот в поврежденных гепатоцитах.

31.20. Какие выделяют патогенетические варианты печеночной комы?

Печеночная кома — это патологическое состояние, возникающее в результате тяжелых нарушений антитоксической функции печени и проявляющееся потерей сознания, выпадением рефлексов на

внутренние и внешние раздражители, расстройствами жизненно важных функций организма (кровообращения, дыхания).

Причиной развития печеночной комы является накопление в крови церебротоксических веществ (см. вопр. 31.19).

В зависимости от источника и механизмов поступления в кровь указанных веществ выделяют два патогенетических варианта печеночной комы.

I. Эндогенная (печеночно-клеточная, или распадная) печеночная кома. В этом случае появление церебротоксических веществ в крови связано с нарушениями антитоксической функции печени при повреждении и гибели гепатоцитов.

II. Экзогенная (портокавальная, или шунтовая) печеночная кома. Ее развитие обусловлено тем, что церебротоксические вещества попадают в системный кровоток из кишок через воротную вену и портокавальные анастомозы, минуя печень. При этом антитоксическая функция печени может существенно не страдать.

31.21. Каков патогенез печеночной комы?

Центральное место в *патогенезе печеночной комы* занимает поступление в кровь церебротоксических веществ. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что у больных в состоянии печеночной комы во много раз увеличивается содержание указанных соединений в крови. Кроме того, в эксперименте показано, что введение животным церебротоксических веществ сопровождается развитием признаков печеночной комы.

Механизм действия рассматриваемых соединений на центральную нервную систему довольно сложный. Большое значение в патогенезе печеночной комы могут иметь следующие обстоятельства.

1. Нарушения синаптической передачи. Целый ряд церебротоксических веществ (низкомолекулярные жирные кислоты, тирамин и др.) являются ложными нейромедиаторами, т.е. могут накапливаться в тканях головного мозга и заменять нормальные медиаторы нервной системы либо нарушать их образование из предшественников. Такие изменения приводят к нарушениям передачи нервных импульсов и, как следствие, к нарушениям межнейронных взаимодействий и расстройствам интегративных функций центральной нервной системы. Кроме того, в тканях головного мозга возрастает содержание ГАМК — тормозного медиатора центральной нервной системы. Увеличение концентрации этого вещества обусловлено его образованием в кишках под действием микрофлоры и нарушениями процессов инактивации в печени.

2. Нарушения энергетического обмена, приводящие к дефициту АТФ. Ведущая роль в развитии таких нарушений принадлежит аммиаку

(рис. 145). Накапливаясь в больших количествах, аммиак связывается с глутаминовой и α -кетоглутаровой кислотами, превращая их в конечном итоге в глутамин. Поскольку α -кетоглутаровая кислота является одним из центральных метаболитов цикла Кребса, связывание ее с аммиаком ведет к нарушению функционирования этого метаболического пути и, как следствие, к нарушению реакций ресинтеза АТФ.

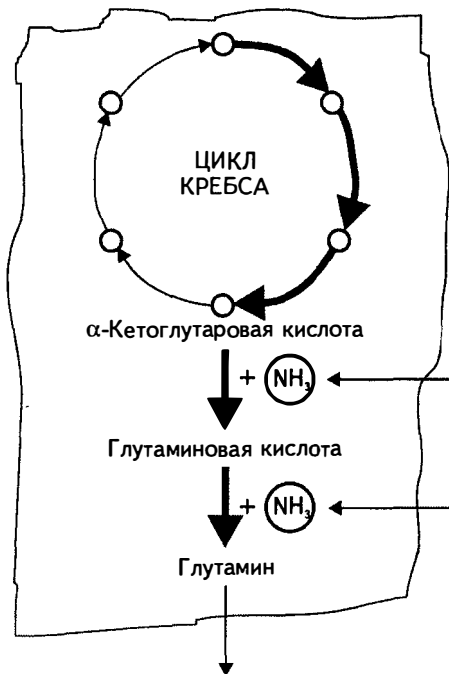


Рис.145. Церебротоксическое действие аммиака

Уменьшение содержания АТФ в нервных клетках приводит к расстройствам процессов активного транспорта катионов, нарушению генерации нервных импульсов, изменениям величины мембранного потенциала.

3. Нарушения функции клеточных мембран в результате прямого действия церебротоксических веществ. Такое их влияние проявляется прежде всего расстройствами работы Na-K-насосов, вследствие чего падает мембранный потенциал и становятся невозможными генерация и проведение нервных импульсов.

4. Развитие метаболического ацидоза и связанных с ним нарушений обмена электролитов. Ацидоз при печеночной коме обусловлен

церебротоксическими веществами — кислотами (пировиноградной и молочной кислотой, аминокислотами и их производными, низкомолекулярными жирными кислотами).

31.22. Какими синдромами могут проявляться нарушения экскреторной функции печени?

Сущность *экскреторной функции печени* состоит в образовании и выделении желчи. Этим достигается:

- 1) выведение из организма продуктов метаболизма (билирубина) и избытка некоторых веществ (холестерина);
- 2) участие печени в процессах пищеварения (эмульгирование, переваривание и всасывание жиров).

Нарушение экскреторной функции печени может проявляться такими синдромами: *желтуха, холестический синдром, ахолический синдром*.

31.23. Как в норме происходит обмен желчных пигментов?

Основной желчный пигмент — **билирубин** — представляет собой конечный продукт обмена гема. Главным источником билирубина крови является гемоглобин эритроцитов.

Образование билирубина из гема происходит в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (макрофагах селезенки, красного костного мозга, клетках Купфера в печени), где фагоцитированные эритроциты подвергаются гемолизу. Образовавшийся билирубин не растворим в воде, поэтому его транспорт в печень осуществляется в связанном с белками виде. Такой билирубин получил название **непрямого**, поскольку дает реакцию с диазореактивом Эрлиха только после предварительного осаждения белка. Непрямой билирубин с током крови попадает в печень, где происходит три процесса, важных с точки зрения обмена желчных пигментов:

- 1) *захват гепатоцитами связанного с белками (непрямого) билирубина*. Он обеспечивается специфическими белковыми рецепторами плазматической мембраны печеночных клеток;

- 2) *конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой*, вследствие чего образуются глюкурониды билирубина (**прямой билирубин**);

- 3) *эскреция прямого билирубина* в составе желчи.

Все перечисленные процессы (захват, конъюгация и эскреция) требуют затрат энергии АТФ.

Эксcretируемый с желчью билирубин в желчном пузыре и тонкой кишке под действием ферментов микрофлоры превращается в уробилиноген. Основная масса уробилиногена в толстой кишке преобразуется в стеркобилиноген, который выводится с калом и частично с

мочой, всасываясь в кровь в области нижнего и среднего геморроидальных сплетений прямой кишки.

Вторая, намного меньшая часть уробилиногена принимает участие в так называемом *печеночно-кишечном кругообороте* — всасывается в тонкой кишке, попадает в печень, частично подвергается окислению, а частично вновь поступает в желчевыводящие пути и в кишки.

31.24. Что такое желтуха? Какие существуют ее виды?

Желтуха (icterus) — это синдром, обусловленный увеличением уровня билирубина в крови и проявляющийся желтым окрашиванием кожи и слизистых оболочек.

Выделяют три вида желтухи.

1. *Гемолитическая (надпеченочная) желтуха.* Возникает в результате гемолиза эритроцитов и повышенного образования билирубина в клетках системы мононуклеарных фагоцитов.

2. *Паренхиматозная (печеночная) желтуха.* Ее развитие связано с поражением печени.

3. *Механическая (обтурационная, или подпеченочная) желтуха.* Возникает в результате нарушения оттока желчи по желчевыводящим путям.

31.25. Каков механизм развития гемолитической желтухи? Какие изменения пигментного обмена характерны для этого вида желтухи?

Гемолитическая желтуха развивается вследствие гемолиза эритроцитов (см. разд. 26.1). Усиленный фагоцитоз эритроцитов или самого гемоглобина, высвободившегося из разрушенных эритроцитов, приводит к образованию в фагоцитах больших количеств билирубина, который, связываясь с белками, поступает в кровь, а затем и в печень. Гепатоциты при этом испытывают повышенную нагрузку, преобразуя большие количества непрямого билирубина в прямой и экскретируя последний в составе желчи. Этим объясняется высокое содержание стеркобилиногена в кале (гиперхоличный кал) и в моче. В связи с тем, что непрямого билирубина не фильтруется в почках (связан с белками), он не содержится в моче.

С учетом этого основными признаками нарушения пигментного обмена при гемолитической желтухе являются:

- а) увеличение содержания непрямого билирубина в крови;
- б) увеличение содержания стеркобилиногена в кале (гиперхоличный кал);
- в) увеличение содержания стеркобилиногена в моче;

г) появление в моче уробилиногена (в связи с тем, что печень не в состоянии окислить большие количества этого вещества, поступающего из кишок).

31.26. Какие существуют разновидности паренхиматозной (печеночной) желтухи? Как изменяется обмен желчных пигментов при каждой из них?

В основе развития паренхиматозной (печеночной) желтухи лежат изолированные или комбинированные нарушения захвата, конъюгации и экскреции билирубина клетками печени.

Выделяют следующие разновидности паренхиматозной желтухи:

1. Печеночно-клеточная желтуха. Характеризуется нарушениями всех трех процессов, происходящих в гепатоцитах: захвата, конъюгации и экскреции билирубина. Возникает при повреждении гепатоцитов (например, вирусный гепатит), при дефиците АТФ. При этом вследствие гибели печеночных клеток образуются сообщения между желчными и кровеносными капиллярами. В результате желчь попадает в кровь (холемия), а вместе с ней и прямой билирубин. В клетках, которые не погибли, но повреждены, нарушается захват непрямого билирубина и экскреция желчи. Она начинает выделяться не только в желчные капилляры, но и в кровь. При этом уменьшается поступление желчи в кишки (гипохолия).

В связи с указанными нарушениями появляются следующие изменения показателей пигментного обмена:

а) увеличение содержания в крови непрямого билирубина (нарушается его захват гепатоцитами);

б) увеличение содержания в крови прямого билирубина (результат поступления желчи в кровь);

в) уменьшение содержания стеркобилиногена в кале (гипохоличный кал);

г) появление в моче билирубина;

д) уменьшение или полное отсутствие стеркобилиногена в моче.

Кроме того, в крови и моче обнаруживаются желчные кислоты (холалемия и холалурия).

2. Печеночные желтухи с изолированными нарушениями процессов, обеспечивающих выведение билирубина из организма. Могут быть обусловлены:

а) нарушениями захвата непрямого билирубина (синдром Жильбера — наследственно обусловленный дефицит рецепторов к белок-билирубиновому комплексу). Проявляется увеличением содержания непрямого билирубина в крови и отсутствием стеркобилиногена в кале и моче;

б) *расстройствами конъюгации билирубина* (физиологическая желтуха новорожденных, синдром Криглера–Наджара). Они чаще всего связаны с приобретенным или наследственным дефицитом фермента глюкуронилтрансферазы. Проявляются увеличением содержания непрямого билирубина в крови и уменьшением содержания стеркобилиногена в кале и моче;

в) *нарушениями экскреции билирубина* (синдром Дабина–Джонсона, синдром Ротора). Их причиной являются дефекты (чаще всего наследственные) систем транспорта билирубина и желчи из гепатоцитов в желчные капилляры. Проявляются увеличением содержания прямого билирубина в крови, появлением в крови и моче желчных кислот, билирубинурией, уменьшением содержания или полным отсутствием стеркобилиногена в кале и моче.

31.27. Каковы причины и механизмы развития механической желтухи? Дайте характеристику нарушений пигментного обмена при этом виде желтухи.

Механическая (подпеченочная) желтуха развивается в результате механического препятствия оттоку желчи. Это может быть: 1) сдавление желчевыводящих путей извне (опухоль головки поджелудочной железы, действие рубца); 2) их закупорка камнем, гельминтами, густой желчью.

Механическое препятствие оттоку желчи приводит к застою и повышению давления желчи, расширению и разрыву желчных капилляров и поступлению желчи прямо в кровь или через лимфатические пути.

В связи с этим возникают следующие изменения показателей обмена желчных пигментов:

а) увеличивается содержание в крови прямого билирубина (*гипербилирубинемия*);

б) в крови появляются желчные кислоты (*холалемия*);

в) увеличивается содержание в крови холестерина (*гиперхолестеринемия*). Появляются модифицированные липопротеиды (липопротеид Х), обладающие атерогенными свойствами;

г) в моче появляется билирубин (*билирубинурия*), вследствие чего она приобретает темную окраску (“цвет пива”), а также желчные кислоты (*холалурия*). Из мочи исчезает стеркобилиноген;

д) в кале не содержится стеркобилиноген (бесцветный кал).

Перечисленные изменения пигментного обмена обуславливают развитие двух важных клинических синдромов, характерных для механической желтухи: холемического и ахолического.

31.28. Что такое холемический синдром? В каких случаях он возникает? Чем проявляется?

Холемический синдром (синдром холестаза) обусловлен поступлением компонентов желчи (желчных кислот, прямого билирубина, холестерина) в кровь в связи с нарушением формирования и оттока желчи.

Он закономерно возникает при механической желтухе, а также некоторых формах печеночной желтухи (печеночно-клеточной, печеночной желтухе, обусловленной нарушениями экскреции желчи).

Основные проявления синдрома обусловлены:

1. *Появлением в крови желчных кислот — холалемией.* С этим связаны следующие нарушения:

а) расстройства деятельности центральной нервной системы, возникающие как следствие *общетоксического действия* желчных кислот (общая астения, раздражительность, сменяющаяся депрессией; сонливость днем и бессонница ночью; головные боли, утомляемость);

б) артериальная гипотензия, брадикардия. Их развитие обусловлено повышением тонуса блуждающего нерва и непосредственным действием желчных кислот на синусно-предсердный узел и кровеносные сосуды;

в) зуд кожи, возникающий в результате раздражения нервных окончаний желчными кислотами;

г) множественные повреждения и гибель клеток, обусловленные детергентным действием желчных кислот. Этим, в частности, объясняется гемолиз эритроцитов, воспаления и некрозы в разных органах и тканях (печеночный некроз, перитонит, острый панкреатит и др.);

д) появление желчных кислот в моче (*холалурия*).

2. *Поступлением в кровь билирубина.* Это обстоятельство вызывает появление желтого окрашивания кожи и слизистых оболочек, т.е. собственно желтухи.

3. *Увеличением содержания в крови холестерина.* Это по неизвестным пока причинам вызывает появление аномального липопропротеида X, обладающего атерогенным действием.

31.29. Что такое ахолический синдром? Чем он проявляется?

Ахолическим называют синдром, обусловленный непоступлением желчи в кишки в связи с нарушениями ее формирования и оттока.

Для этого синдрома характерны:

1. *Расстройства переваривания и всасывания жиров.* Обусловлены нарушением процессов эмульгирования жиров, уменьшением активно-

сти панкреатической липазы, активируемой желчью; нарушением образования мицелл, подвергающихся всасыванию в тонкой кишке. Следствием указанных изменений являются:

- а) появление жира в кале — *стеаторея*;
- б) расстройства всасывания жирорастворимых витаминов, в результате чего развиваются *гиповитаминозы А, Е, К*;
- в) уменьшение поступления в организм *ненасыщенных жирных кислот*, необходимых для построения фосфолипидов клеточных мембран.

2. *Нарушения двигательной функции кишок* — ослабление перистальтики и уменьшение тонуса кишок (запоры).

3. *Усиление гнилостных процессов и реакций брожения* в кишках в результате уменьшения бактерицидного действия желчи. Это приводит к увеличению нагрузки на антитоксические системы печени.

4. *Изменения со стороны кала* — *обесцвечивание, стеаторея*.

31.30. Что такое дисхолия? Каковы ее причины? Каков механизм возникновения желчных камней?

Дисхолия — это нарушения физико-химических свойств желчи, вследствие чего она приобретает литогенные свойства, т.е. способность образовывать камни (конкременты) в желчном пузыре и желчных протоках. Результатом этого является развитие *желчнокаменной болезни*.

Дисхолия и желчные камни возникают вследствие взаимодействия многих факторов, среди которых: а) наследственная предрасположенность; б) нерациональное питание; в) нарушения обмена веществ; г) инфекционно-воспалительные процессы в желчном пузыре и желчных протоках; д) застой желчи (холестаз).

Одним из основных механизмов возникновения литогенной желчи является снижение холато-холестеринового и лецитин-холестеринового индексов (отношения желчных кислот и лецитина к холестерину желчи). Это может быть вызвано уменьшением печеночно-кишечного кругооборота желчных кислот при патологии кишок и изменении их микрофлоры, угнетением синтеза желчных кислот в печени, ускорением их всасывания слизистой оболочкой воспаленного желчного пузыря, уменьшением содержания лецитина и увеличением синтеза холестерина. При уменьшении концентрации желчных кислот и лецитина, обеспечивающих взвешенное состояние холестерина, холестерин выпадает в осадок и дает начало образованию холестериновых камней.

Инфекция, застой желчи также способствуют процессу камнеобразования, так как сопровождаются изменением свойств желчи —

сдвигом рН в кислую сторону, снижением растворимости солей, выпадением их в осадок, коагуляцией белков из распадающихся клеток. Помимо холестериновых, образуются пигментные (при гемолизе эритроцитов), известковые и сложные камни (например, холестериново-пигментно-известковые). Камни обуславливают нарушение желчеывделения и развитие механической желтухи.

31.31. Каковы причины, механизмы развития и значение дискинезий желчного пузыря и желчных протоков?

Существует три варианта нарушений сократительной функции желчного пузыря и желчных протоков (*дискинезий*).

1. Гипертонический (гиперкинетический). Проявляется повышением тонуса гладких мышц желчного пузыря и пузырного протока, а также спазмом сфинктера Одди. Причиной его развития может быть повышение тонуса блуждающего нерва или увеличение секреции холецистокинин-панкреозимина.

2. Гипотонический (гипокинетический). Характеризуется уменьшением тонуса желчного пузыря и пузырного протока, сфинктер Одди постоянно расслаблен. Возникает при уменьшении тонуса блуждающего нерва или при угнетении образования холецистокинин-панкреозимина.

3. Смешанный вариант. Проявляется разнонаправленными изменениями тонуса желчного пузыря и пузырного протока, с одной стороны, и сфинктера Одди — с другой. При этом возможны два типа изменений:

а) *спазм сфинктера Одди и уменьшение тонуса желчного пузыря и пузырного протока;*

б) *расслабление сфинктера Одди и повышение тонуса желчного пузыря и пузырного протока.*

Нарушения сократительной функции желчного пузыря и желчных протоков приводят к развитию болевого синдрома, расстройствам желчеотделения, а следовательно, и пищеварения.

31.32. Какие функции печени относятся к гемодинамическим? Чем проявляются расстройства этих функций?

Гемодинамическими называют функции печени, которые обеспечивают ее участие в осуществлении системного кровообращения. К ним относятся:

а) *коллекторная функция.* Печень собирает через систему воротной вены кровь из большого бассейна — от органов брюшной полости. Через печень проходит 30–35% минутного объема крови, что составляет 1,5–1,8 л/мин;

б) *депонирование крови*. В печени может находиться до 700 мл крови, временно выключенной из кровообращения. При необходимости (например, после кровопотери) эта кровь может быть мобилизована;

в) *участие в поддержании тонуса кровеносных сосудов* посредством синтеза белков, являющихся предшественниками биологически активных веществ, в частности ангиотензиногена, из которого образуется ангиотензин II.

Нарушения гемодинамических функций печени проявляются развитием *синдрома портальной гипертензии*.

31.33. Что такое синдром портальной гипертензии? Каковы его причины? Чем он проявляется?

Синдром портальной гипертензии развивается в результате нарушения оттока крови из органов брюшной полости по сосудам системы воротной вены.

В зависимости от того, где находится препятствие оттоку крови, выделяют следующие формы портальной гипертензии:

1) *подпеченочную* — препятствие в стволе или крупных ветвях воротной вены (эмболы, сдавление опухолью);

2) *внутрипеченочную* — препятствие находится в самой печени (длительный спазм гладкомышечных сфинктеров синусоидов; сдавление мелких печеночных вен узлами регенерирующих гепатоцитов при повреждении печени, ее циррозе);

3) *надпеченочную* — препятствие локализовано во внеорганных отделах печеночных вен или в нижней полой вене проксимальнее места впадения в нее печеночных вен. Сюда же относят портальную гипертензию, возникающую при увеличении давления в системе нижней полой вены в условиях недостаточности правого желудочка.

Основные проявления синдрома портальной гипертензии.

1. Включение коллатерального кровообращения, обусловленное раскрытием портокавальных анастомозов.

Это вызывает развитие следующих признаков:

а) *варикозное расширение вен пищевода и кардиальной части желудка*;

б) *желудочно-кишечные кровотечения*, обусловленные повреждением варикозно расширенных вен;

в) *расширение подкожных вен передней грудной и брюшной стенки* ("голова медузы");

г) *сброс крови из воротной вены в полые вены* в обход печени, который вызывает явления интоксикации, а в тяжелых случаях развитие *экзогенной* (портокавальной, или шунтовой) *печеночной комы*.

2. Гепато-лиенальный синдром. Его важными составными являются спленомегалия и гиперспленизм.

Спленомегалия — это увеличение размеров селезенки. Она возникает в результате застоя крови.

Гиперспленизм — увеличение функциональной активности селезенки — проявляется усиленным разрушением форменных элементов крови. Характеризуется анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией. В основе этого явления лежит увеличение фагоцитарной активности макрофагов селезенки в условиях замедления циркуляции крови.

3. Асцит (см. вопр. 31.34).

4. Гепато-ренальный синдром. Проявляется нарушениями фильтрационной способности почечных клубочков при сохранности функций канальцевого эпителия. Причиной этого, по всей вероятности, является уменьшение почечного кровотока в связи с уменьшением объема циркулирующей крови и изменением тонуса кровеносных сосудов, что наблюдается при расстройствах гемодинамических функций печени.

31.34. Каковы механизмы развития асцита?

Асцитом называют значительное скопление свободной жидкости (как правило, трансудата) в брюшной полости.

Причинами асцита могут быть: а) портальная гипертензия разного происхождения; б) отеки при хронической недостаточности сердца, заболеваниях почек, алиментарной дистрофии; в) нарушения оттока лимфы по грудному протоку (его ранение, сдавление); г) поражение брюшины опухолевым или туберкулезным процессом (асцит-перитонит).

Асцитическая жидкость по своему характеру бывает обычно серозной, значительно реже — геморрагической.

В патогенезе асцита имеют значение следующие механизмы:

1) *гидростатический*. Связан с повышением давления крови в капиллярах сосудов воротной системы;

2) *онкотический*. Обусловлен уменьшением белоксинтетической функции печени, вследствие чего развивается гипопроteinемия и падает онкотическое давление крови;

3) *задержка натрия в организме*. Связана с увеличением содержания альдостерона в крови. Это в свою очередь обусловлено активацией ренин-ангиотензинной системы (застой крови в сосудах воротной системы → уменьшение венозного возврата → падение минутного объема сердца → гипоксия почек → выделение ренина). Кроме того, в связи с нарушением функций печени может нарушаться инактивация альдостерона, что равнозначно его гиперпродукции;

4) *лимфогенный механизм*. В связи с нарушением лимфооттока происходит переход богатой белками лимфы в брюшную полость. Это вызывает повышение онкотического давления жидкости брюшной полости с последующим выходом в нее воды из кровеносных сосудов и интерстициального пространства.

31.35. Какие нарушения в системе крови могут развиваться при поражениях печени?

При поражениях печени часто развиваются изменения, затрагивающие как физико-химические свойства, так и клеточный состав крови.

В результате нарушений белоксинтетической функции печени развивается гипопротейнемия, снижается онкотическое давление крови (гипоонкия), уменьшается соотношение альбуминов и глобулинов (альбумино-глобулиновый коэффициент), что проявляется увеличением СОЭ.

Изменения клеточного состава крови включают анемию, лейкопению и тромбоцитопению.

Развитие *анемии* может быть связано с разными патогенетическими механизмами: нарушением эритропоэза (уменьшение депонирования в печени цианокобаламина, фолиевой кислоты, железа), гемолизом эритроцитов (гиперспленизм, детергентное действие желчных кислот при холестическом синдроме), кровопотерей (геморрагический синдром).

Лейкопения и тромбоцитопения, так же как и анемия, могут быть обусловлены дефицитом некоторых веществ, необходимых для кроветворения (цианокобаламина, фолиевой кислоты) и разрушением форменных элементов крови макрофагами при гиперспленизме.

Поражения печени часто сопровождаются геморрагическим диатезом — *коагулопатиями*. В основе их развития лежат нарушения синтеза в печени протромбина, факторов V, VII, IX, X, фибриногена; нарушения всасывания витамина К при гипо- и ахолии. При тромбоцитопении присоединяются расстройства сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

32.1. Какими нарушениями гомеостаза могут проявляться поражения почек?

Поскольку основной функцией почек является *гомеостатическая*, т.е. поддержание постоянства внутренней среды, то поражения этих органов проявляются прежде всего нарушениями гомеостаза.

С расстройствами экскреторной функции почек связаны:

- 1) нарушения *водного* гомеостаза — изменения объема внеклеточной жидкости (*гипер- и гипогидрия*);
- 2) нарушения *осмотического* гомеостаза — *гипер- и гипоосмия*;
- 3) нарушения *баланса электролитов* во внеклеточной жидкости (*дисония*);
- 4) нарушения *кислотно-основного состояния* (чаще всего *негазовый ацидоз*);

5) нарушения *химического состава плазмы крови*, проявляющиеся, с одной стороны, накоплением конечных продуктов метаболизма (*азотемия*), с другой, — потерей необходимых организму химических соединений (*гипопроотеинемия, гипоаминоцидемия, гипогликемия*).

Расстройства инкреторных функций почек могут обуславливать развитие: 1) *артериальной гипертензии*; 2) *анемии*; 3) нарушений фосфорно-кальциевого обмена — *почечной остеодистрофии*.

32.2. Какие процессы в почках могут нарушаться в условиях поражения этих органов?

В почках происходит две группы процессов, обеспечивающих поддержание гомеостаза, — мочеобразование (*экскреторная функция*) и высвобождение в кровь гормонов, ферментов, биологически активных соединений (*инкреторные функции*).

При поражении почек **расстройства их экскреторной функции** могут быть обусловлены нарушениями:

- 1) *клубочковой (гломерулярной) фильтрации*;
- 2) *канальцевой реабсорбции*;
- 3) *канальцевой секреции*.

Расстройства инкреторных функций почек могут проявляться нарушениями:

- 1) *секреции ренина* юктагломерулярным аппаратом почек, а также почечных *депрессорных факторов*;
- 2) *высвобождения эритропоэтинов и ингибиторов эритропоэза*;
- 3) *образования гормонально активной формы витамина D*.

32.3. Что такое недостаточность почек? Как ее классифицируют?

Недостаточность почек — это патологическое состояние, для которого характерно нарушение постоянства внутренней среды организма вследствие неспособности почек осуществлять свои гомеостатические функции.

Почечную недостаточность классифицируют следующим образом.

I. По клиническому течению различают *острую* и *хроническую* почечную недостаточность.

II. В зависимости от причин развития недостаточность почек может быть *преренальной, ренальной, постренальной и аренальной*.

III. В зависимости от объема нарушенных функций почечная недостаточность может быть *тотальной* (нарушены все функции) и *парциальной* (нарушены лишь отдельные функции).

IV. По механизмам развития различают недостаточность почек:

- 1) связанную с первичным поражением клубочков — *гломерулярную*;
- 2) связанную с первичным поражением канальцев — *тубулярную*.

32.4. Каковы причины острой почечной недостаточности? Какие стадии выделяют в ее развитии?

Острая почечная недостаточность характеризуется быстро возникающими и значительными нарушениями экскреторной функции почек.

Этиология острой недостаточности почек (ОНП) связана с действием внутри- и внепочечных факторов.

Внутрипочечные факторы ОНП: острый гломерулонефрит, пиелонефрит, тромбоз и эмболия почечных сосудов, удаление одной-единственной почки (аренальная ОНП).

Внепочечные факторы ОНП:

- а) шок и коллапс;
- б) гемолитические и миолитические состояния (переливание несовместимой крови, массивное размоложение тканей, ожоги);
- в) обезвоживание организма;
- г) экзогенная и эндогенная интоксикация (солями тяжелых металлов, уксусной кислотой, хлороформом, грибным и змеиным ядами, при токсикозе беременных, диабетической коме);
- д) аллергические состояния;
- е) нарушение выделения мочи вследствие непроходимости мочеточников или мочеиспускательного канала.

Патогенез ОНП может быть связан с тремя группами факторов:

- 1) *нарушением кровообращения в почках* (преренальные факторы). Чаще всего ОНП развивается вследствие временной ишемии почек,

преимущественно коркового вещества, обусловленной гиповолемией, спазмом афферентных артериол, ДВС-синдромом. Следствием этого является выраженное снижение фильтрационного давления и клубочковой фильтрации, выключение деятельности определенного количества нефронов. Если нарушение почечного кровотока непродолжительно, то ОНП является обратимым состоянием (*функциональная фаза ОНП*). Затяжная ишемия вызывает необратимые структурные изменения клубочков и канальцев, что соответствует *структурной фазе ОНП*;

2) *прямым повреждением структур клубочков и канальцев* (ре-нальные факторы). Этим механизмом обусловлено развитие ОНП при действии нефротоксических ядов и некоторых инфекционных агентов;

3) *нарушением оттока мочи* (постренальные факторы). Это обстоятельство вызывает уменьшение клубочковой фильтрации вплоть до ее прекращения в связи с увеличением давления первичной мочи в капсуле почечных клубочков.

В клиническом течении ОНП выделяют четыре стадии: 1) *начальную*; 2) *олиго-, анурии*; 3) *полиурии*; 4) *выздоровления*.

Наиболее характерные и выраженные нарушения наблюдаются в стадии олиго-, анурии. Наряду с резким снижением диуреза вплоть до полного его прекращения наблюдаются гиперазотемия, нарушение водно-электролитного гомеостаза и кислотно-основного состояния. Основные клинические проявления этой стадии: отек головного мозга, интерстициальный отек легких, в целом клиническая картина водного отравления организма, тяжелые нарушения деятельности системы кровообращения — понижение сократительной функции сердца, нарушения ритма в виде экстрасистолии, брадикардии, блокады, гипотензии с последующим переходом в гипертензию, расстройство дыхания по типу Куссмауля, тяжелые расстройства функций нервной системы — головная боль, рвота, арефлексия, нарушение сознания, судороги, кома, прогрессирующая анемия и др. Все эти явления обусловлены сдвигами в состоянии гомеостаза.

Большая часть больных, страдающих острой недостаточностью почек, погибает на высоте этой стадии. При более благоприятном течении заболевания, а главное, при проведении эффективных терапевтических мероприятий спустя 5–10 сут наступает переход в стадию восстановления диуреза и полиурии. Повышение клубочковой фильтрации обусловлено как восстановлением этого процесса в действующих нефронах (в начальном периоде полиурии), так и последующим (по истечении нескольких месяцев) увеличением количества функционирующих нефронов.

Одновременно, хотя и не всегда параллельно, восстанавливаются

и другие почечные функции (способность к концентрированию мочи, аммониио- и ацидогенез и др.).

32.5. Каковы этиология и патогенез хронической недостаточности почек?

Этиологическими факторами хронической недостаточности почек (ХНП) являются хронические прогрессирующие заболевания почек воспалительной (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит и др.), сосудистой (гипертоническая болезнь, стеноз почечной артерии) и метаболической (диабетический гломерулосклероз, амилоидоз, подагра) природы.

В патогенезе ХНП выделяют следующие стадии: 1) *начальную*; 2) *раннюю полиурическую*; 3) *позднюю олигурическую* и 4) *терминальную*.

ХНП развивается в результате одновременного или последовательного уменьшения *массы действующих нефронов* (МДН) и соответственно величины почечных функций.

Начальные признаки ХНП появляются при снижении МДН до 50–30% исходного количества нефронов, клинически выраженная картина развивается при снижении МДН до 30–10% и величины клубочковой фильтрации ниже 20%. Дальнейшее снижение МДН и клубочковой фильтрации (ниже 10% нормы) приводит к развитию терминальной стадии недостаточности почек — *уремии*.

32.6. Что такое скорость клубочковой фильтрации? Как ее определяют? Как она меняется при разных видах почечной недостаточности?

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — это объем плазмы крови, который фильтруется в почечные канальцы за единицу времени.

СКФ определяют по *клиренсу инулина*. Клиренс инулина — это объем плазмы, который полностью очищается от этого вещества почками за 1 мин:

$$C_{\text{in}} = \frac{U_{\text{in}} \cdot V}{P_{\text{in}}}$$

где C_{in} — клиренс инулина; U_{in} — концентрация инулина в моче; P_{in} — концентрация инулина в плазме; V — диурез за 1 мин.

В норме C_{in} , а следовательно, и СКФ равны 100–140 мл/мин.

Уменьшение СКФ является основным показателем развития недостаточности почек.

Так, при ОНП СКФ быстро уменьшается от 100–140 до 10–1 мл/мин.

Для начальной стадии ХНП характерно падение СКФ от 100–140 до 30 мл/мин, для ранней полиурической — от 30 до 10 мл/мин, для поздней олигоурической — от 10 до 5 мл/мин, для терминальной — ниже 5 мл/мин.

32.7. Какие механизмы могут лежать в основе нарушений почечных функций?

1. *Преренальные* — нарушения кровоснабжения почек (рис. 146).
2. *Ренальные* — нарушения функции клубочков (клубочковой фильтрации) и почечных канальцев (канальцевой реабсорбции и секреции).
3. *Постренальные* — нарушения, возникающие на пути оттока мочи.
4. *Аренальные* — нарушения, обусловленные отсутствием почек.

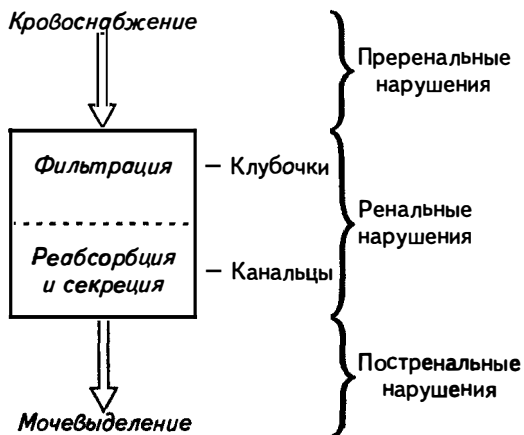


Рис.146. Механизмы нарушений почечных функций

32.8. В чем сущность преренальных нарушений функций почек?

Преренальными называют нарушения почечных функций, обусловленные расстройствами кровообращения в почках.

Интенсивность почечного кровотока в норме очень высока (около 1300 мл/мин, или 25% минутного объема крови в состоянии покоя), что обусловлено его специфической функцией, т.е. участием в осуществлении фильтрации и реабсорбции. Поскольку

$$Q_n = \frac{P_{\text{арт}} - P_{\text{вен}}}{R}, \quad a R = \frac{8\eta l}{\pi r^4},$$

где Q_n — объемная скорость почечного кровотока; $P_{\text{арт}}$ — давление в начале; $P_{\text{вен}}$ — в конце системы перфузии почечных сосудов; R — сопротивление почечных сосудов; η — вязкость крови; l — длина сосудов; r — радиус сосудов, то уменьшение интенсивности почечного кровотока может быть обусловлено:

1) *уменьшением артериального давления* ($P_{\text{арт}}$) ниже 80 мм рт.ст. (не срабатывает механизм миогенной ауторегуляции — механизм Бейлиса). Это наблюдается при всех видах шока и коллапса;

2) *увеличением венозного давления* ($P_{\text{вен}}$). Причиной этого могут быть общие нарушения (например, правожелудочковая недостаточность сердца, приводящая к увеличению центрального и периферического венозного давления) и местные расстройства — венозная гиперемия (например, при интерстициальном воспалении почечной ткани);

3) *ишемией почек* (уменьшением радиуса сосудов), что наблюдается при атеросклерозе и артериальной гипертензии;

4) *увеличением вязкости крови* (например, при ДВС-синдроме).

Все указанные нарушения приводят к уменьшению фильтрационного давления в почечных клубочках, что проявляется уменьшением скорости клубочковой фильтрации и, следовательно, признаками недостаточности почек.

32.9. Чем могут быть обусловлены нарушения клубочковой фильтрации?

Уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является основным показателем развития недостаточности почек.

Поскольку $СКФ = ЭФД \cdot K_f$, где ЭФД — эффективное фильтрационное давление; K_f — коэффициент фильтрации, то можно выделить две группы механизмов нарушения клубочковой фильтрации.

I. Уменьшение ЭФД. Поскольку $ЭФД = P_k - (P_o + P_r)$, где P_k — гидростатическое давление в капиллярах клубочков; P_o — онкотическое давление крови; P_r — гидростатическое давление в капсуле клубочков — так называемое тканевое давление, то уменьшение СКФ может быть обусловлено:

1) *уменьшением гидростатического давления* в капиллярах клубочков (P_k) вследствие общих и местных расстройств кровообращения (см. разд. 32.8);

2) *увеличением онкотического давления* крови (P_o), что бывает, например, при обезвоживании;

3) *увеличением тканевого давления* в почках (P_T). Причиной этого являются препятствия оттоку фильтрата или мочи при повреждении канальцев (закупорка канальцев некротическими массами и цилиндрами), при интерстициальном воспалении (сдавление канальцев отеочной жидкостью), при нарушениях проходимости мочеточников и мочевыводящих путей (камни, стриктуры, сдавление опухолью).

II. Уменьшение коэффициента фильтрации (K_f). Оно может быть обусловлено:

1) *уменьшением общей площади фильтрации*, которая, в свою очередь, зависит от количества действующих нефронов;

2) *уменьшением проницаемости стенки клубочкового фильтра*, что наблюдается при утолщении мембраны (например, при диабетической нефропатии), склерозировании клубочков (следствие гломерулонефрита), засорении пор фильтра белками (гемоглобином, миоглобином соответственно при гемолизе эритроцитов и раздавливании мышечной ткани).

32.10. Какие факторы могут вызывать увеличение клубочковой фильтрации?

Увеличение фильтрации происходит под влиянием следующих факторов.

1. *Повышение гидростатического давления* на стенку капиллярных сосудов клубочков, которое наблюдается при увеличении объема внутрисосудистого сектора в связи с приемом большого количества жидкости, с рассасыванием отеков, транссудатов и экссудатов; при увеличении объемной скорости кортикального кровотока в связи с уменьшением тонуса приносящих артериол (в стадии подъема температуры при лихорадке, в условиях натрийизбыточной диеты); при повышении тонуса отводящей артериолы в связи с нервно-рефлекторными и гуморальными влияниями, наблюдающимися в ранней стадии гипертонической болезни, посттрансфузионных осложнений, при введении небольших доз адреналина.

2. *Понижение онкотического давления крови*, перераспределение белковых фракций крови в сторону преобладания грубодисперсных глобулинов, обладающих низким онкотическим давлением (при гепатите, циррозе печени).

32.11. Какие механизмы могут лежать в основе нарушений функций почечных канальцев?

1. **Повреждение клеток канальцевого эпителия.** Может быть обусловлено ишемией, нефротропными ядами, действием физических (радиация) и биологических (инфекция) факторов.

При повреждении канальцев для нарушения почечных функций имеют значение:

а) *выход фильтрата* через поврежденные канальцы в интерстиций, что приводит к увеличению тканевого давления и уменьшению клубочковой фильтрации;

б) *обтурация канальцев* некротическими массами и цилиндрами, что также вызывает уменьшение эффективного фильтрационного давления.

2. Уменьшение активности ферментов и транспортных белков, принимающих участие в процессах реабсорбции и секреции. Это могут быть наследственно обусловленные дефекты систем транспорта глюкозы (*ренальная глюкозурия*), аминокислот (*аминоацидурия*), фосфатов (*фосфатный почечный диабет*); сложные сочетания нарушений реабсорбции глюкозы, аминокислот, гидрокарбоната и фосфатов (*синдром Фанкони*). Возможны и приобретенные расстройства транспортных систем, обеспечивающих реабсорбцию и секрецию. Например, при отравлении фторидином, угнетающим гексокиназу и глюкозо-6-фосфатазу, развивается ренальная глюкозурия.

3. Нарушения энергообеспечения. Закономерно возникают при гипоксии, голодании, гиповитаминозах, уменьшении активности ферментов энергетического обмена и проявляются дефицитом АТФ. При этом страдают все энергозависимые механизмы реабсорбции и секреции (первичный и вторичный активный трансмембранный транспорт, эндо- и экзоцитоз).

4. Избыток реабсорбируемых веществ, вызывающий функциональную перегрузку систем обратного транспорта. Этот механизм касается так называемых пороговых веществ, к которым относятся глюкоза и гидрокарбонаты. Если концентрация этих соединений в крови превышает пороговый уровень (для глюкозы — 10 ммоль/л, для гидрокарбонатов — 27 ммоль/л), то их избыток выводится с мочой — развивается глюкозурия (при сахарном диабете), происходит ощелачивание мочи (при алкалозах).

5. Нарушения гуморальной регуляции процессов факультативной реабсорбции. Связаны с изменениями содержания в крови альдостерона, предсердного натрийуретического гормона, вазопрессина, паратирин.

32.12. В чем сущность постренальных нарушений почечных функций?

Постренальными называют нарушения, возникающие на путях выведения мочи. Они могут быть обусловлены:

а) *обтурацией мочевыводящих путей* (камни) и б) *сдавлением*

извне — компрессией, что наблюдается при стриктурах мочеточников, аденоме простаты и других опухолях.

Указанные причины, препятствующие оттоку мочи, вызывают повышение давления жидкости в капсуле клубочков, что приводит к уменьшению эффективного фильтрационного давления и уменьшению скорости клубочковой фильтрации.

32.13. Какие количественные и качественные изменения мочи могут наступать при поражениях почек?

Количественные изменения: 1) олиго- и анурия; 2) полиурия; 3) никтурия; 4) гипо- и изостенурия.

Качественные изменения: 1) протеинурия; 2) гематурия; 3) цилиндродурия; 4) лейкоцитурия (пиурия).

32.14. Что такое олиго- и анурия? В каких случаях возникает олигурия? Каковы ее последствия?

В условиях нормальной жизнедеятельности из организма ежедневно должно выводиться с мочой 700 мосм осмотически активных веществ. Чтобы вывести такое их количество при максимально возможной осмоляльности мочи (1000 мосм/кг), необходимо как минимум 700 мл мочи в сутки. Такой суточный объем мочи получил название облигатного диуреза, или облигатного объема.

Олигурия — это уменьшение суточного диуреза ниже облигатного объема, т.е. меньше 700 мл/сутки.

Анурия — это полное отсутствие диуреза.

Причиной олигурии является нарушение клубочковой фильтрации. Олигурия возникает тогда, когда под действием преренальных, ренальных и постренальных факторов скорость клубочковой фильтрации становится ниже 10 мл/мин.

Олигурия приводит к:

1) увеличению объема внеклеточной жидкости — *гипергидрии* (см. разд. 23);

2) накоплению в организме осмотически активных веществ. В частности, развиваются *гипернатриемия*, *гиперкалиемия*;

3) накоплению в крови конечных продуктов обмена веществ — *азотемии*.

32.15. Что такое полиурия? Каковы механизмы ее развития?

Полиурия — это увеличение суточного диуреза свыше 1,8 л. У человека максимально возможный диурез при условии, что он не осмотический, равен 25 л/сут, что составляет 15% объема профильтрованной воды.

Причинами полиурии могут быть внепочечные (психогенная полидипсия, нарушения водно-солевого обмена и его регуляции, например, несахарный диабет) и почечные (полиурическая стадия острой и хронической недостаточности почек) факторы.

В зависимости от механизмов развития выделяют следующие виды полиурии.

1. Водный диурез. Обусловлен уменьшением факультативной реабсорбции воды. Возникает при водной нагрузке, несахарном диабете. Моча при такой полиурии гипотонична, т.е. содержит мало осмотически активных веществ.

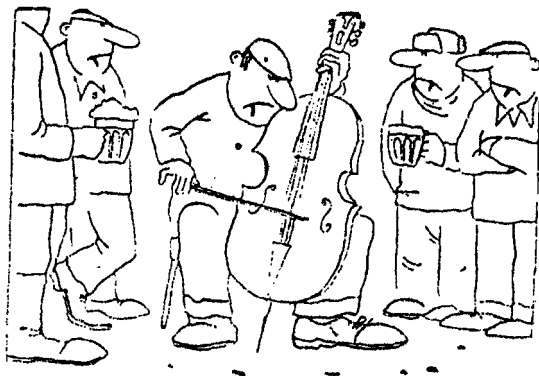


Рис.147. Одна из причин полиурии — избыточное потребление жидкости

2. Осмотический диурез (салурез). Связан с увеличением содержания в моче нереабсорбированных осмотически активных веществ, что приводит ко вторичному нарушению реабсорбции воды. Полиурия этого типа развивается при:

- а) нарушении реабсорбции электролитов;
- б) увеличении содержания в первичной моче так называемых пороговых веществ (например, глюкозы при сахарном диабете);
- в) действии экзогенных веществ, которые плохо реабсорбируются (маннитол) или нарушают реабсорбцию электролитов (салуретики).

В условиях максимального осмотического диуреза выделение мочи может достигать 40% величины клубочковой фильтрации.

3. Гипертензивный диурез. Развивается при артериальной гипертензии, когда увеличивается скорость движения крови в прямых сосудах мозгового слоя почек (эти сосуды идут параллельно коленам петли Ген-

ле). При этом увеличивается конвекционный транспорт веществ, именно этот транспорт, а не диффузия становится ведущим. Следствием усиления конвекционного транспорта является “вымывание” натрия, хлора, мочевины из интерстиция. Это ведет к уменьшению осмотического давления внеклеточной жидкости, в результате уменьшается реабсорбция воды в нисходящем участке петли Генле и развивается полиурия.

32.16. Что такое никтурия? Когда она возникает?

Никтурия — это патологический признак, сущность которого состоит в преобладании ночной части диуреза над дневной.

В норме 60–80% суточного количества мочи выделяется в период с 8 до 20 ч, т.е. отношение ночного диуреза к дневному составляет 1:2.

При никтурии ночная порция мочи может более чем в два раза превышать дневную.

В зависимости от причин выделяют:

1) *сердечную никтурию* — развивается при сердечной недостаточности. Днем у больных увеличиваются нагрузка на сердце и прием воды, что ведет к застою крови и задержке воды в тканях (отеки). Ночью в горизонтальном положении улучшается венозный отток и уменьшается нагрузка на сердце. Это вызывает выделение предсердного На-урического гормона, увеличение диуреза и уменьшение отеков;

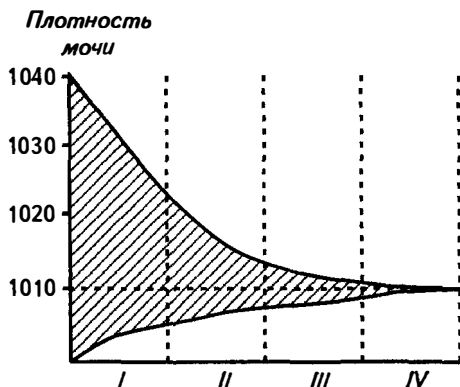
2) *почечная никтурия* — характерна для поражения почек. Ее объясняют улучшением ночью нарушенного почечного кровотока. В результате ускоряется движение крови по сосудам почек, развивается гипертензивный диурез.

32.17. Что такое гипо- и изостенурия?

Гипостенурия возникает при уменьшении способности почек концентрировать мочу. Она характеризуется уменьшением относительной плотности мочи до 1012–1006, причем изменения этой плотности на протяжении суток незначительны (рис. 148).

Рис.148. Суточные колебания плотности мочи в норме, при гипо- и изостенурии:

I — норма; II — слабое ограничение; III — гипостенурия; IV — изостенурия



Сочетание гипостенурии с полиурией свидетельствует о повреждении канальцев при относительно достаточной функции клубочков. Если гипостенурия возникает на фоне олигурии, то это признак повреждения всех структур нефронов (канальцев и клубочков).

При полной потере почками способности концентрировать и разводить мочу развивается *изостенурия*, при которой относительная плотность мочи равняется плотности фильтрата, т.е. 1010, и не меняется на протяжении суток (монотонный диурез).

Изостенурия является признаком очень тяжелых нарушений, при которых почечные канальцы по существу превращаются в обычные трубки, проводящие фильтрат в почечные лоханки.

32.18. Каковы механизмы протеинурии?

Протеинурия — это выделение белка с мочой. В основе ее развития могут лежать следующие механизмы:

1) увеличение проницаемости клубочкового фильтра в связи с поражением базальной мембраны (*клубочковая протеинурия*);

2) уменьшение канальцевой реабсорбции профильтровавшегося белка (*канальцевая протеинурия*);

3) патологическое поступление белка в просвет канальцев из поврежденных клеток тубулярного эпителия или из перитубулярной лимфатической жидкости (*секреторная протеинурия*).

Протеинурия может быть *селективной*, когда в моче определяются только низкомолекулярные белки, и *неселективной*, для которой характерно появление в моче как низко-, так и высокомолекулярных белков.

По степени селективности различают *нефротический тип* протеинурии (в моче только альбумины или альбумины+α-глобулины) и *нефритический тип* (в моче определяются все классы белков плазмы крови — альбумины, α-, β- и γ-глобулины).

32.19. Что может быть причиной гематурии, лейкоцитурии, цилиндрурии?

Гематурия — появление эритроцитов в моче. Может быть обусловлена:

1) повреждением клубочкового фильтра и поступлением эритроцитов в первичную мочу. При этом в конечной моче определяются “выщелоченные” эритроциты;

2) повреждением мочевыводящих путей.

Лейкоцитурия — появление в моче лейкоцитов свыше 5 в поле зрения. Лейкоцитурию, при которой обнаруживается очень большое количество лейкоцитов в моче, в том числе и разрушенных,

называют *пиурией*. Основная причина лейкоцитурии — воспалительные процессы в почечной ткани и мочевыводящих путях.

Цилиндрурия — появление в моче цилиндров. Цилиндры представляют собой слепки почечных канальцев. Они образуются при повреждении эпителия канальцев и состоят из свернувшегося белка и погибших клеток. В зависимости от строения различают *галиновые*, *зернистые* и *эпителиальные цилиндры*.

32.20. Что такое уремический синдром и уремическая кома? Каков их патогенез?

Уремический синдром сопровождает развитие острой и хронической недостаточности почек и развивается вследствие нарушения клубочковой фильтрации. Первые его признаки появляются, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) становится ниже 50 мл/мин, а выраженные клинические симптомы — при падении СКФ ниже 10 мл/мин.

Основу уремического синдрома составляет интоксикация, обусловленная накоплением в крови конечных продуктов обмена веществ, в норме выводимых с мочой. В настоящее время насчитывают около 200 веществ, способных вызвать интоксикацию при недостаточности почек. Наибольшее значение имеют: а) мочевины; б) мочевая кислота; в) производные гуанидина — креатин, креатинин, метилгуанидин, диметилгуанидин, гуанидинантарная и гуанидинуксусная кислоты; г) ароматические соединения — фенолы, индол, ароматические амины; д) алифатические амины; е) низкомолекулярные пептиды.

Признаком накопления указанных токсических веществ является азотемия — увеличение содержания в крови остаточного азота.

Клинические проявления уремического синдрома связаны с поражением практически всех органов и систем. Однако на первый план выступают признаки токсического поражения центральной нервной системы: анорексия, тошнота, рвота, психические нарушения, поражения периферических нервов.

Крайне тяжелым проявлением интоксикации является развитие *уремической комы* — полной потери сознания с отсутствием рефлексов на внешние и внутренние раздражители, угнетением жизненно важных функций. Кроме интоксикации в патогенезе уремического синдрома имеют значение нарушения обмена воды, электролитов, расстройства кислотно-основного состояния.

32.21. Какие механизмы могут обуславливать развитие отеков при поражениях почек?

Патогенетически различают три типа отеков, развивающихся при разных поражениях почек.

1. Отеки при острой и хронической недостаточности почек. Основной механизм их развития — гидростатический (гиперволемический) (см. разд. 23). Уменьшение скорости клубочковой фильтрации, характерное для почечной недостаточности, приводит к задержке натрия и воды в организме (положительный водный баланс) и, как следствие, к гиперволемии. Последняя, являясь причиной увеличения гидростатического давления в капиллярах, вызывает развитие отеков по механизму Старлинга.

2. Нефротические отеки. Основной механизм их развития — онкотический (гипопротеинемический). Нарушения клубочкового фильтра при нефрозе вызывают массивную протеинурию, в результате которой развивается гипопротеинемия и падает онкотическое давление крови. Это, в свою очередь, по механизму Старлинга вызывает переход воды из сосудов в ткани — развиваются отеки.

3. Нефритические отеки. Развиваются при остром и хроническом гломерулонефрите. Патогенез этих отеков сложный и включает следующие механизмы:

а) воспаление клубочков → застой крови в сосудах почек → гипоксия юкстагломерулярного аппарата → активация ренин-ангиотензинной системы → секреция альдостерона → задержка натрия в организме и повышение осмотического давления крови → секреция антидиуретического гормона → задержка воды → гиперволемия → отеки;

б) воспаление клубочков → нарушения почечного кровообращения → уменьшение скорости клубочковой фильтрации → задержка натрия и воды в организме → гиперволемия → отеки;

в) воспаление клубочков → увеличение проницаемости почечного фильтра → протеинурия → гипопротеинемия → отеки.

32.22. Какие нарушения кислотно-основного состояния могут развиваться при поражениях почек?

Наиболее часто развивается **негазовый ацидоз**. В зависимости от сущности патологических процессов в почках возможны три его варианта.

1. Клубочковый ацидоз (почечный азотемический ацидоз). Возникает вследствие развития почечной недостаточности при уменьшении скорости клубочковой фильтрации ниже 25 мл/мин. Он относится к метаболическим ацидозам с увеличенной анионной разностью (см. разд. 25). Его развитие обусловлено накоплением эндогенно образующихся ионов водорода, в основном в форме сульфатов, фосфатов, мочевой и других кислот.

2. Проксимальный почечный канальцевый ацидоз. Является

следствием первичных нарушений реабсорбции гидрокарбоната в проксимальных извитых канальцах нефронов. Относится к выделительным ацидозам с нормальной анионной разностью (гиперхлоремический).

3. Дистальный почечный канальцевый ацидоз. Обусловлен первичными нарушениями процессов ацидогенеза в дистальных извитых канальцах, где происходит оттитровывание буферов (сохранение гидрокарбоната) и подкисление (ацидификация) мочи. Относится к метаболическим ацидозам с нормальной анионной разностью (гиперхлоремический). Проявляется неспособностью выдерживать эндогенную нагрузку ионами водорода. При этом pH мочи не достигает значений ниже 6.

Изменения функции почек иногда могут приводить к развитию *негазового гипокалиемического алкалоза*. Это, в частности, бывает при гиперальдостеронизме. Альдостерон, усиливая секрецию ионов калия в дистальных извитых канальцах, вызывает гипокалиемию, которая, в свою очередь, обуславливает возникновение алкалоза (см. разд. 25).

32.23. Какие нарушения фосфорно-кальциевого обмена характерны для недостаточности почек? Каков их патогенез?

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при недостаточности почек проявляются развитием *почечной остеодистрофии (остеопатии)*.

Почечная остеодистрофия — это комплекс дистрофических нарушений в костях, возникающий вследствие расстройств фосфорно-кальциевого обмена при поражениях почек. Клинически он проявляется двумя группами изменений.

I. Дистрофические изменения в костях:

а) *резорбция костной ткани* (фиброзно-кистозный остеит) — в костях образуются полости, которые заполняются фиброзной тканью. Является следствием гиперпаратиреоза;

б) *остеомалация* — размягчение костей, их деформация, боли в костях. У детей нарушается окостенение хрящей. Является следствием гипокальциемии;

в) *остеопороз* — уменьшение плотности костной ткани без деформации костей;

г) *остеосклероз* — увеличение плотности костной ткани.

II. Обызвествление мягких тканей — кальцификация (см. разд. 24).

В патогенезе почечной остеодистрофии имеют значение следующие механизмы:

а) хроническая недостаточность почек (ХНП) → уменьшение экскреции фосфатов → гиперфосфатемия → гипокальциемия (см. разд. 24) → увеличение продукции паратиринина → резорбция костной ткани, ее деминерализация;

б) ХНП → нарушение превращения 25-оксивитамина D в его гормонально активную форму — 1,25-диоксивитамин D → уменьшение всасывания ионов Ca^{2+} в кишках → гипокальциемия → см. выше;

в) ХНП → клубочковый ацидоз → обмен ионов Ca^{2+} и Na^+ на ионы H^+ крови (буферная функция костной ткани) → деминерализация костей.

32.24. Какие виды артериальной гипертензии могут возникать при поражениях почек? Каков их патогенез?

Артериальная гипертензия является одним из признаков хронической недостаточности почек (ХНП). Выделяют следующие ее виды.

1. *Гипертензия, зависящая от объема.* Этот вид встречается у 80–90% больных с ХНП. Ее патогенез представляется следующим образом: ХНП → уменьшение скорости клубочковой фильтрации → нарушение экскреции натрия и воды → гиперволемия → увеличение минутного объема сердца → увеличение артериального давления.

2. *Гипертензия с высоким уровнем ренина* (высокорениновая). Этот вид выявляют у 5–10% больных с ХНП. Основной ее механизм: поражения почек → нарушения почечного кровообращения → гипоксия юктагломерулярного аппарата → выделение ренина → активация ренин-ангиотензинной системы → далее см. разд. 28.

3. *Гипертензия, не зависящая от объема.* Встречается у 5–10% больных с ХНП. Характеризуется нормальным объемом циркулирующей крови и нормальным уровнем ренина в крови. Полагают, что развитие этого вида гипертензии связано с нарушением депрессорных функций почек, а именно с уменьшением образования почечных простагландинов, в частности ПГЕ₂, уменьшением активности почечной калликреин-кининовой системы, угнетением образования нейтрального липида, обладающего гипотензивным действием.

32.25. Какие механизмы обуславливают развитие анемии, сопровождающей недостаточность почек?

Признаки анемии у больных с хронической недостаточностью почек появляются при уменьшении скорости клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин.

В ее патогенезе имеют значение следующие механизмы.

1. Угнетение эритропоэза:

а) нарушение регуляции эритропоэза, обусловленное угнетением образования *почечных эритропоэтинов* и усиленной продукцией *ингибиторов кроветворения*;

б) повреждение кроветворных клеток уремическими токсинами;

в) дефицит железа, развивающийся как следствие хронических кровопотерь при заболеваниях почек и потеря трансферрина в результате протеинурии.

II. Кровопотери. Могут быть связаны с гематурией, с частым образованием язв в желудке и кишках больных с поражением почек, с развитием геморрагического диатеза.

III. Гемолиз эритроцитов, обусловленный уремическими токсинами.

32.26. Какими нарушениями гемостаза может проявляться недостаточность почек?

I. Тромбофилические нарушения — гиперкоагуляция. В основе их развития могут быть:

а) уменьшение активности фибринолитической системы вследствие *дефицита урокиназы* — активатора плазминогена;

б) уменьшение активности противосвертывающей системы, что связано с нарушениями синтеза и депонирования гепарина в почках;

в) потеря с мочой вследствие протеинурии *антитромбина III* — основного естественного антикоагулянта.

II. Геморрагический диатез. Может быть обусловлен расстройствами как сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопения вследствие миелотоксического действия уремических токсинов), так и коагуляционного (потеря с мочой факторов свертывания крови при протеинурии).

32.27. Что такое нефротический синдром? Каков его патогенез?

Нефротическим называют синдром, который возникает при разнообразных поражениях почек и проявляется массивной протеинурией, гипопроteinемией, развитием отеков, гиперлипидемией.

Нефротический синдром по происхождению делят на первичный и вторичный.

Первичный нефротический синдром не связан с каким-либо предшествующим заболеванием почек. Чаще всего в основе его возникновения имеется наличие генетически обусловленных дефектов обмена веществ (липоидный нефроз) или трансплацентарный перенос специфических противопочечных антител от матери к плоду (врожденный семейный нефроз).

Вторичный нефротический синдром обусловлен некоторыми заболеваниями почек (гломерулонефрит) или других органов (нефропатия беременных, сахарный диабет, амилоидоз, красная волчанка, сывороточная болезнь, стафилококковый сепсис и др.). Наблюдается также при отравлении солями тяжелых металлов, при обширных ожогах, радиационном поражении, при отторжении почечного трансплантата, при применении некоторых лекарственных препаратов (сульфаниламиды, пенициллин, кортикостероиды), при нарушении кровоснабжения почек.

В патогенезе нефротического синдрома имеют значение два механизма.

I. Иммунный механизм. В его основе лежат иммунокомплексные реакции (реакции III типа по Кумбсу и Джеллу), приводящие к повреждению базальной мембраны клубочков. Источниками антигенов могут быть экзогенные факторы: бактериальные, вирусные, паразитарные, лекарственные, пищевые, соединения тяжелых металлов и др. В качестве эндогенных антигенов служат ДНК, денатурированные нуклеопротеиды, белки опухолевого происхождения, тиреоглобулин. Антитела, продуцируемые в ответ на указанные антигены, принадлежат преимущественно к классу Ig M.

Поражение клубочков почечных телец связывают с отложением на поверхности или в самой мембране капиллярных сосудов амилоида, глико- и липопротеидов, фибриногена, с активацией гуморальных и клеточных звеньев воспалительной реакции. Вследствие этого утрачивается структурная целостность базальной мембраны, изменяется ее состав и физико-химические свойства, резко повышается проницаемость для плазменных белков.

II. Метаболический механизм и связанные с ним физико-химические изменения. Повышение проницаемости клубочкового фильтра может быть связано с уменьшением постоянного электрического заряда стенки капиллярной сети, исчезновением из нее сиалопротеина, в норме тонким слоем покрывающего эндотелий и его отростки. В местах, где потеря анионов и сиалопротеинов является максимальной, скапливаются полиморфноядерные лейкоциты, лизосомальные ферменты которых оказывают непосредственное повреждающее действие на базальную мембрану капиллярных сосудов.

32.28. Какие последствия для организма может иметь потеря белков с мочой при нефротическом синдроме?

Массивная протеинурия, наблюдаемая при нефротическом синдроме, приводит к уменьшению содержания в крови почти всех функ-

ционально важных белков. Этим и объясняется широкий спектр нарушений, возникающих в организме:

Теряемые с мочой белки	Последствия уменьшения содержания белка в крови
Альбумины	Гипоонкия, отеки
Антитромбин III	Склонность к тромбозам и тромбоэмболиям
Факторы свертывания крови	Геморрагический диатез
Компоненты комплемента	Уменьшение резистентности к инфекциям
Иммуноглобулины (IgG)	То же
Липопroteиды высокой плотности (ЛПВП)	Ускоренное развитие атеросклероза
Белки, транспортирующие микроэлементы	Дефицит Fe, Cu, Zn
Белки, транспортирующие гормоны	Эндокринные нарушения

32.29. Что такое гломерулонефрит? Каковы этиология и патогенез острого гломерулонефрита?

Гломерулонефрит — это двустороннее диффузное заболевание почек аллергической природы.

Различают острый и хронический гломерулонефрит.

Для острого гломерулонефрита характерны бурное начало, олигурия, протеинурия, азотемия, артериальная гипертензия, отеки, гематурия, нарушения со стороны центральной нервной системы.

Острый гломерулонефрит возникает при (или после) какой-либо инфекции, чаще стрептококковой природы. Считается, что *гемолитический стрептококк группы А* (типы 4, 12) является специфическим “нефритогенным” штаммом. Определенную роль играют и другие инфекции, в том числе вирусные, паразитарные. Установлена этиологическая роль в возникновении гломерулонефрита охлаждения, диффузных поражений соединительной ткани (красная волчанка, ревматоидный артрит, узелковый периартериит), ожоговой болезни, предшествующей вакцинации или использования с лечебной целью гетерологических сывороток.

Выделяют два основных патогенетических варианта острого гломерулонефрита.

1. Поражение базальной мембраны клубочков нефронов антителами против ее антигенов — *нефротоксический гломерулонефрит* (проходит быстро с прогрессирующим течением). Носителем антигенных свойств базальной мембраны является гликопротеид.

2. Развитие воспалительного процесса в клубочках вследствие

фиксации на базальной мембране и интрамембранно иммунных комплексов — *иммунокомплексный гломерулонефрит*.

В качестве антигена при этом механизме служит экзогенный (инфекционного или неинфекционного происхождения) или эндогенный (белок тканей, ДНК) антиген. Образующиеся антитела (IgG, IgM) непосредственно в сыворотке крови вступают во взаимодействие с указанными антигенами, затем в виде иммунных комплексов (антиген-антитело-комплемент) поступают в клубочки, откладываясь на их базальной мембране. Реализация повреждающего действия иммунных комплексов, как и нефротоксических антител, осуществляется путем индукции иммунного воспаления (см. разд. 10).

К иммунокомплексным относятся гломерулонефриты, развивающиеся после стрептококковой инфекции, при системной красной волчанке, сывороточной болезни и др. Большинство случаев гломерулонефрита (не менее 80%) относятся к иммунокомплексным.

32.30. Какие существуют экспериментальные модели острого гломерулонефрита?

1. Введение животным *нефротоксической сыворотки*, т.е. сыворотки, содержащей антитела против антигенов почечной ткани.

Среди моделей этой группы наиболее часто используют модель Линдемана и модель Масуги.

Модель Линдемана. Кроликам внутривенно вводят нефротоксическую сыворотку морской свинки, предварительно иммунизированной взвесью кроличьей почки. При этом происходит фиксация противопочечных антител на базальных мембранах клубочков с последующим связыванием комплемента и развитием повреждения.

Модель Масуги. Кроликам внутривенно вводят нефротоксическую сыворотку уток, иммунизированных тканью почек кроликов. Особенность этой модели состоит в том, что антитела птиц фиксируются на базальной мембране клубочков, но не могут связывать комплемент млекопитающих. Это приводит к образованию собственных кроличьих антител против фиксированных утиных (для этого надо 6–8 сут). Последние в данном случае выступают антигенами. Кроличьи антитела, с одной стороны, взаимодействуют с фиксированными на базальной мембране утиными, с другой, — связывают комплемент, активация которого и приводит к повреждению клубочков.

2. *Охлаждение почки* — замораживание хлороформом (Герцен). При этом в крови подопытных животных (кроликов) появляются специфические противопочечные антитела и поражается вторая интактная почка. Указанная модель доказывает роль аутоиммунных механизмов в развитии так называемого “окопного” нефрита (нефрита военного времени).

3. Введение в брюшную полость кроликов клеточной взвеси почечной ткани и культуры стрептококков (супруги Ковелти).

4. Иммунизация овец базальными мембранами клубочков нефронов почки человека в полном адьюванте Фрейнда (Стеблей).

5. Иммунизация крыс взвесью гомологичной или аутологичной почки с полным адьювантом Фрейнда (Хеймен).

6. Выведение чистых линий животных (например, новозеландские мыши линии NZB/BL), у которых спонтанно возникают аутоиммунные болезни, в том числе и гломерулонефрит.

32.31. Чем может проявляться хронический гломерулонефрит? Каковы его этиология и патогенез?

Хронический гломерулонефрит представляет собой длительное прогрессирующее диффузное двустороннее поражение почек воспалительной природы, неоднородное по происхождению, клиническим проявлениям и патогенезу.

В зависимости от *клинических проявлений* выделяют следующие его формы.

1. Латентная форма проявляется изолированным мочевым синдромом — умеренной протеинурией, гематурией. У части больных наблюдаются отек и транзиторная артериальная гипертензия.

2. Гипертоническая форма характеризуется стойким повышением артериального давления, отеками, гематурией, протеинурией, цилиндрурией и лейкоцитурией.

3. Нефротическая форма, которую отличают отечный синдром, выраженная протеинурия и цилиндрурия, характерные изменения в крови (гипопротеинемия, гиперлипидемия).

4. Смешанная, или нефротически-гипертоническая форма, для которой характерны отек и гипертензия, те же, что и при нефротической форме; изменения в моче; однако, в отличие от нее, без характерных изменений в крови.

Хронический гломерулонефрит может возникнуть как следствие острого, но чаще развивается первично. В зависимости от *причин развития* выделяют следующие его формы: 1) инфекционного происхождения (постстрептококковый, при затяжном септическом эндокардите, малярии, сифилисе, туберкулезе и других инфекциях); 2) неинфекционные (сывороточный, вакцинный, лекарственный, при отравлении различными ядами, травматический, при охлаждении, при тромбозе почечных вен); 3) при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит, красная волчанка, геморрагический васкулит и др.); 4) особые (постэкламписический, радиационный, наследственный и др.).

Общепризнанной является иммунологическая концепция разви-

тия хронического гломерулонефрита. Наряду с нефротоксическими и иммунокомплексными механизмами (см. вопр. 32.29) определенное значение в его патогенезе имеет гиперчувствительность замедленного типа.

32.32. Что такое пиелонефрит? Что может быть его причиной?

Пиелонефрит представляет собой инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевых путей и паренхимы почек с преимущественным поражением интерстициальной ткани.

Начинается пиелонефрит как острое заболевание, которое в большинстве случаев (исключая случаи полного выздоровления) через латентную, бедную симптомами фазу переходит в хроническую форму, заканчивающуюся сморщиванием и недостаточностью почек.

Клиническое течение пиелонефрита характеризуется признаками тяжелого инфекционного процесса, проявляющегося выраженной интоксикацией (особенно в острой стадии); развитием артериальной гипертензии, умеренно выраженными отеками и анемией; мочевым синдромом (полиурия, в поздней стадии — олигурия, поллакиурия — частые мочеиспускания, гипостенурия; в заключительной стадии — изостенурия, лейкоцитурия, гематурия, умеренная протеинурия, цилиндрурия).

Нарушение клубочково-канальцевого равновесия характеризуется явным преобладанием канальцевых дисфункций над клубочковыми, особенно в начальных стадиях заболевания (своеобразная функциональная диссоциация). Об этом свидетельствуют понижение способности почек к концентрированию мочи вследствие нарушения процесса реабсорбции, ранний и тяжелый канальцевый ацидоз, связанный с нарушением ацидо- и аммонιοгенеза, синдром потери солей, в основе которого резкое понижение канальцевой реабсорбции ионов натрия, калия и кальция. Как следствие указанных расстройств могут развиваться опасные для жизни нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния организма.

Прогрессирование заболевания сопровождается нарастанием описанных нарушений и развитием *хронической недостаточности почек*.

Заболевание возникает в связи с занесением возбудителя инфекции в почки гематогенным путем или распространением его в восходящем направлении по мочевым путям. Возбудителями чаще всего являются кишечная палочка, кокки.

Возникновению заболевания, переходу острого пиелонефрита в хронический способствуют различные условия, вызывающие застой мочи (сужение, закупорка мочеточников, аденома простаты), наруше-

ние трофики мочевых путей, общие заболевания, снижающие реактивность организма (сахарный диабет, атеросклероз, ожирение, хроническая интоксикация и др.).

32.33. Что такое почечнокаменная болезнь? Каковы ее этиология и патогенез?

Почечнокаменной называют болезнь, обусловленную образованием камней в паренхиме почек и в лоханочно-мочеточниковом сегменте мочевых путей. В выраженной форме почечнокаменная болезнь характеризуется приступами почечной колики, причиной которых является острая задержка мочи, вызванная механической закупоркой и спазмом лоханки и мочеточника; гематурией, возникающей вследствие повреждения мочевых путей; лихорадкой, лейкоцитозом. Осложнением болезни является присоединение инфекции и развитие вследствие этого калькулезного пиелонефрита, абсцесса почки, инфицированного гидронефроза и т.д. В этих случаях обязательным симптомом является пиурия (наличие гноя в моче). В состав камней входят соли щавелевой и фосфорной кислот, мочева кислота, ураты натрия и аммония, иногда цистин, ксантин. Чаще состав камней имеет смешанный характер.

В этиологии почечнокаменной болезни имеют значение следующие факторы.

1. *Качественный состав воды и пищи, режим питья и питания.* От указанных факторов зависят рН мочи, величина диуреза, концентрация в моче камнеобразующих солей, а также веществ, обеспечивающих их растворимость и стабильное состояние. Считают, что потребление сильно минерализованной, жесткой питьевой воды с большим содержанием солей кальция, употребление пищи с избыточным содержанием камнеобразующих солей, недостатком белков, витаминов группы В, особенно пиридоксина, способствуют образованию камней в почках.

2. *Инфекции мочевых путей.* Они способствуют сдвигу реакции мочи в щелочную сторону вследствие уrolитического действия некоторых бактерий и осаждения кристаллов фосфатов; снижению поверхностного натяжения между мочой и слизистой оболочкой мочевых органов в местах ее повреждения; образованию в поврежденных местах фибрина, клеточного детрита, сгустков крови, которые могут служить кристаллизационными центрами; снижению коллоидной стабильности мочи вследствие обусловленного пиелонефритом нарушения почечной экскреции ряда веществ — мочевины, лимонной кислоты, кальция, фосфатов и др.

3. *Жаркий и сухой климат, работа в горячих цехах.* Такие условия вызывают значительную потерю организмом жидкости при потении и

повышение вследствие этого плотности мочи. Это способствует более частому возникновению почечнокаменной болезни в определенных географических районах и у лиц соответствующих профессий.

4. *Эндокринные заболевания* (например, первичный гиперпаратиреоз).

5. *Болезни обмена веществ* (цистиноз, оксалоз, гиперкальциурия, гиперглицинемия и др.).

6. *Наследственно обусловленные канальцевые синдромы*, характеризующиеся нарушением реабсорбции аминокислот (цистина, глицина и др.).

Наличие двух составных частей в структуре камней — неорганической и органической — было положено соответственно в основу *кристаллизационной* и *коллоидной* теорий их образования.

Согласно первой, образование камней всецело подчиняется принципам кристаллизации, а образование органической матрицы (на ее долю приходится 2–3% сухой массы) является дополнительным процессом.

В противоположность этому сторонники коллоидной теории первоначальным процессом при образовании камней считают формирование органической матрицы, а кристаллизацию на ней мочевых солей рассматривают как вторичный процесс.

Так или иначе для наступления кристаллизации требуется понижение стабильности камнеобразующих солей в моче. Повышение их концентрации необходимо только на начальных этапах кристаллизации. Дальнейшее осуществление этого процесса может происходить и при нормальной концентрации солей. В этом случае доминирующую роль в патогенезе почечнокаменной болезни приобретают факторы, снижающие растворимость солей. К их числу можно отнести:

1) снижение в моче содержания солюбилизаторов — мочевины, креатинина, гиппуровой кислоты, ксантина, хлорида натрия, цитратов, магния, в норме поддерживающих растворенное состояние камнеобразующих солей и препятствующих их осаждению;

2) снижение в моче содержания веществ, угнетающих кристаллизацию, — ингибиторов кристаллизации (неорганический пирофосфат, ионы цинка, марганца, кобальта и др.);

3) снижение в моче уровня комплексообразователей, в частности ионов магния и цитратов, в норме связывающих соответственно около 30–40% оксалатов и более 50% ионизированного кальция с образованием растворимых комплексных соединений;

4) появление в моче мукопротеидов, пировиноградной кислоты, сульфаниламидов, продуктов коллагена, эластина, создающих условия для быстрой кристаллизации солей в насыщенном растворе.

33. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

33.1. Что такое истинные гормоны? Какими свойствами они обладают?

Истинными гормонами называют продукты деятельности эндокринных желез.

Эндокринные железы — это специализированные популяции секреторных клеток, которые образуют и выделяют в кровь (или другие циркулирующие жидкости) свои специфические сигнальные продукты — гормоны или их ближайшие биосинтетические предшественники.

Гормоны могут синтезироваться: а) эпителиальными клетками (собственно железистый эпителий); б) нейроэндокринными клетками (клетки гипоталамуса); в) миоэндокринными клетками (мышечные волокна предсердий сердца).

Секреция гормонов может осуществляться:

а) эндокринными органами, состоящими из железистых клеток одного типа (щитовидная железа);

б) эндокринными органами, состоящими из железистых клеток разных типов (аденогипофиз, кора надпочечников);

в) группами эндокринных клеток в неэндокринных органах (поджелудочная железа).

Основные свойства гормонов:

1) образуются специализированными клетками эндокринных желез;

2) обладают высокой и специфической биологической активностью.

Гормоны проявляют свое влияние в очень низких концентрациях — порядка 10^{-6} – 10^{-11} моль/л. Специфичность действия гормонов связана с существованием “клеток-мишеней”, имеющих особые рецепторы к конкретному гормону;

3) секретируются в кровь (или другие циркулирующие жидкости);

4) обладают дистантным действием, т.е. оказывают влияние на большие расстояния от места образования.

33.2. Как классифицируют гормоны?

I. По анатомическому принципу различают гормоны гипоталамуса, аденогипофиза, нейрогипофиза, коры и мозгового вещества надпочечников, щитовидной и паращитовидных желез и т.п.

II. По химической структуре выделяют: а) стероидные гормоны (минерало- и глюкокортикоиды, женские и мужские половые гормоны); б) производные аминокислот (тиреоидные гормоны, катехоламины);

ны, мелатонин); в) белково-пептидные гормоны (рилизинг-гормоны, вазопрессин, окситоцин, гормоны аденогипофиза, инсулин, глюкагон, паратирин, кальцитонин).

III. По функциональным эффектам гормоны могут быть: а) эффекторными (действуют непосредственно на органы-мишени); б) тропными (регулируют синтез эффекторных гормонов); в) рилизинг-гормонами (регулируют синтез и секрецию тропных гормонов).

IV. По значению для организма выделяют:

а) гормоны, обеспечивающие физическое, половое и умственное развитие организма (соматотропный, гонадотропные, половые гормоны, нейропептиды);

б) адаптивные гормоны, обеспечивающие долговременную адаптацию организма к изменениям внешней среды (тиреоидные гормоны, АКГТГ, глюкокортикоиды);

в) гомеостатические гормоны, принимающие участие в поддержании постоянства внутренней среды организма (альдостерон, вазопрессин, паратирин, инсулин).

33.3. Что такое эндокринная функция? Назовите ее составные части.

Эндокринной функцией называют участие эндокринных желез в осуществлении гуморальной регуляции физиологических и биохимических процессов в организме.

Эндокринная функция состоит из таких составных частей.

1. *Регуляция деятельности* эндокринных желез.
2. Собственно функция эндокринных желез (*образование и секреция гормонов*).
3. *Транспорт гормонов*.
4. Взаимодействие гормонов с периферическими клетками (*циторецепция*).
5. *Метаболизм гормонов и экскреция продуктов* их инактивации.

33.4. Какие существуют типы нарушений эндокринных функций?

- I. *Гиперфункция* эндокринных желез (эндокринная гиперфункция).
- II. *Гипофункция* эндокринных желез (эндокринная гипофункция).
- III. *Дисфункция* эндокринных желез (эндокринная дисфункция) — разнонаправленные изменения функции эндокринных желез.

33.5. Какие выделяют патогенетические варианты нарушений эндокринных функций?

- I. *Дисрегуляторные нарушения* — расстройства регуляции эндокринных желез.

II. *Железистые нарушения* — расстройства биосинтеза гормонов и их секреции.

III. *Периферические нарушения* — расстройства транспорта, рецепции и метаболизма гормонов (рис. 149).

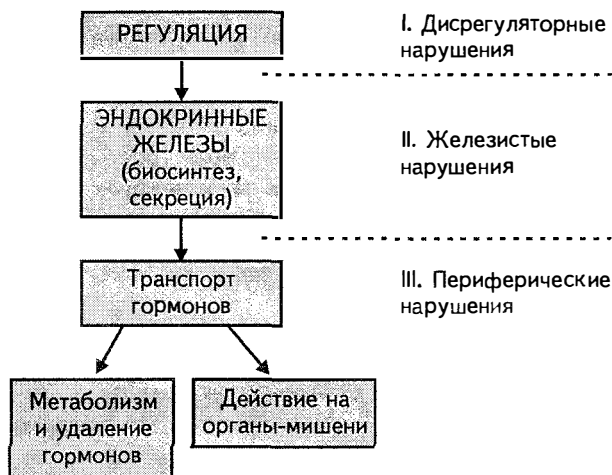


Рис.149. Патогенетические варианты нарушений эндокринных функций

33.6 Как осуществляется регуляция эндокринных функций? Чем могут быть обусловлены их дисрегуляторные нарушения?

Регуляция деятельности эндокринных желез может осуществляться с помощью четырех механизмов (рис. 150).

1. Нервная (импульсно-медиаторная) регуляция. С помощью прямых нервных влияний регулируется деятельность: а) мозгового слоя надпочечников; б) нейроэндокринных структур гипоталамуса; в) эпифиза.

2. Нейроэндокринная (гипоталамическая) регуляция. Осуществляется нейроэндокринными клетками гипоталамуса, трансформирующими нервные импульсы в специфический эндокринный процесс. Сущность этого процесса состоит в образовании и секреции в систему порталных сосудов гипофиза рилизинг-гормонов, регулирующих деятельность аденогипофиза.

3. Эндокринная регуляция. Сущность ее состоит в непосредственном влиянии одних гормонов на синтез и секрецию других. Примером этого механизма регуляции является влияние тропных гормо-

нов аденогипофиза на деятельность коры надпочечников, щитовидной железы, половых желез.

4. Неэндокринная гуморальная регуляция. Осуществляется неспецифическими гуморальными факторами, в частности метаболитами, ионами. Так, концентрация глюкозы в крови непосредственно влияет на синтез и секрецию инсулина и глюкагона, состав и уровень аминокислот — на образование соматотропного гормона, содержание ионов калия — на выделение в кровь альдостерона, концентрация кальция — на секрецию паратирина и кальцитонина.

Развитие дисрегуляторных нарушений эндокринных функций может быть связано с расстройствами всех четырех механизмов регуляции. В одних случаях, при активации указанных механизмов развивается эндокринная гиперфункция, в других, при угнетении регуляторных влияний, — эндокринная гипофункция.

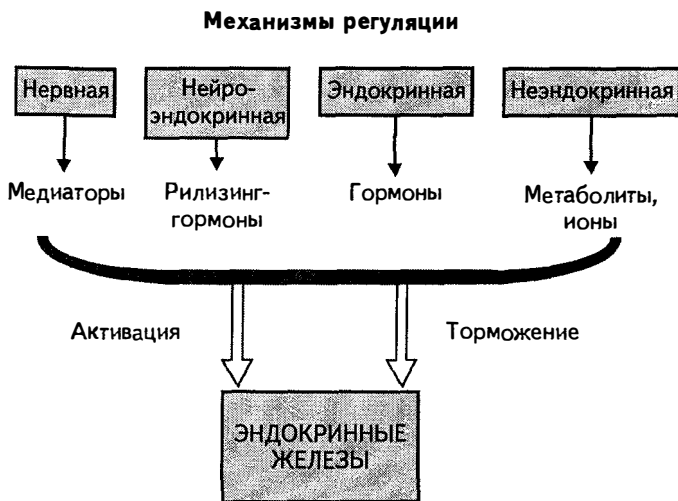


Рис.150. Механизмы регуляции эндокринных желез

33.7. Какие принципы лежат в основе регуляции эндокринных функций? Как они могут нарушаться?

I. Принцип прямых связей. Лежит в основе деятельности следующих эндокринных функциональных систем: а) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой; б) гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной; в) гипоталамо-гипофизарно-гонадальной.

Этот принцип реализуется с помощью трех последовательных этапов: 1) восприятие гипоталамусом высших нервных регуляторных

сигналов и секреция соответствующих рилизинг-гормонов; 2) в ответ на действие рилизинг-гормонов секреция аденогипофизом соответствующих тропных гормонов; 3) в ответ на действие тропных гормонов образование и выделение периферическими железами (корой надпочечников, щитовидной железой, половыми железами) эффекторных гормонов (рис. 151).

Нарушения прямых связей в регуляции эндокринных функций могут быть обусловлены расстройствами синтеза и секреции: а) рилизинг-гормонов; б) тропных гормонов; в) эффекторных гормонов.

II. Принцип обратных связей.

Различают обратные отрицательные связи в системах гипоталамус–аденогипофиз–периферические железы и короткие парагипофизарные обратные связи.

Сущность отрицательных обратных связей в системах гипоталамус–аденогипофиз–периферические железы состоит в том, что образующиеся гормоны угнетают деятельность структур, осуществляющих предыдущие этапы регуляции. Вследствие этого увеличение секреции эффекторного гормона через определенные звенья приводит к уменьшению его образования и поступления в кровь, и наоборот, уменьшение содержания гормона в крови вызывает повышение интенсивности его образования и секреции.

Нарушения отрицательных обратных связей в системах гипоталамус–аденогипофиз–периферические железы имеют большое значение в развитии эндокринной патологии. Это положение можно проиллюстрировать схематически следующими примерами.

1. Система гипоталамус–аденогипофиз–щитовидная железа. Дефицит иода в продуктах питания и питьевой воде → уменьшение образования тиреоидных гормонов → стимуляция гипоталамуса и аденогипофиза → увеличение образования тиреолиберина и тиреотропного гормона → гипертрофия щитовидной железы → эндемический зоб.

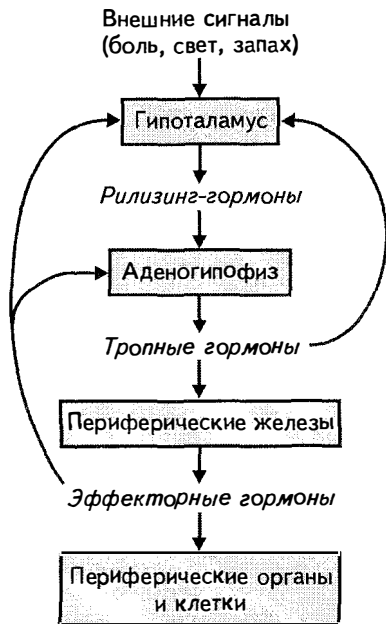


Рис.151. Прямые и обратные связи в системе гипоталамус–аденогипофиз–периферические железы

2. Система гипоталамус–аденогипофиз–кора надпочечников. Длительное применение с лечебной целью глюкокортикоидных препаратов → угнетение деятельности соответствующих структур гипоталамуса и аденогипофиза → уменьшение образования кортиколиберина и АКТГ → атрофия пучковой зоны коры надпочечников → уменьшение образования собственных глюкокортикоидов → при резкой отмене глюкокортикоидных препаратов развивается синдром острой недостаточности коры надпочечников (*синдром отмены*).

3. Система гипоталамус–аденогипофиз–половые железы. Длительное применение (например, спортсменами-тяжелоатлетами) анаболических стероидов — производных мужских половых гормонов → угнетение деятельности соответствующих структур гипоталамуса и аденогипофиза → уменьшение образования гонадотропных гормонов → атрофия клеток семенников, продуцирующих мужские половые гормоны → развитие *импотенции* и *бесплодия*.

Короткие парагипофизарные обратные связи (рис. 152) осуществляются вне системы гипоталамус–аденогипофиз–периферические железы. Они играют ведущую роль в регуляции деятельности паращитовидных желез, β -клеток островков поджелудочной железы. Эти связи описываются следующими схемами.

Паращитовидные железы: уменьшение концентрации ионов кальция в плазме крови → увеличение продукции паратирина → увеличение содержания ионов кальция → угнетение секреции паратирина.

β -Клетки островков поджелудочной железы: увеличение концентрации глюкозы в крови → активация образования и секреции инсулина → уменьшение содержания глюкозы в крови → угнетение секреции инсулина.

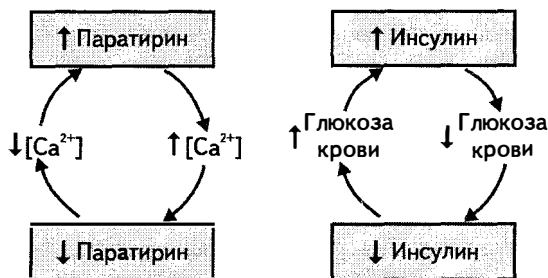


Рис.152. Короткие парагипофизарные обратные связи

33.8. Чем могут быть обусловлены собственно железистые нарушения эндокринных функций?

I. Изменениями количества функционально активных эндокринных клеток:

а) уменьшением их количества (удаление железы или ее части, повреждение, некрозы), что приводит к развитию эндокринной гипопункции;

б) увеличением их количества (доброкачественные и злокачественные опухоли железистого эпителия), что сопровождается признаками соответствующей эндокринной гиперфункции.

II. Качественными изменениями в эндокринных клетках:

а) расстройствами биосинтеза гормонов;

б) нарушениями процессов их секреции.

33.9. Назовите основные причины нарушений биосинтеза гормонов.

Причины нарушения синтеза *белково-пептидных гормонов*: 1) нарушения транскрипции; 2) нарушения трансляции; 3) дефицит необходимых аминокислот; 4) дефицит АТФ; 5) нарушения посттрансляционной модификации и активации.

Причины расстройств синтеза *стероидных гормонов*: 1) нарушения поступления в клетки, синтеза и депонирования холестерина — исходного вещества для синтеза стероидов; 2) приобретенные или наследственно обусловленные дефекты ферментов, принимающих участие в реакциях биосинтеза стероидных гормонов; 3) дефицит кислорода (гипоксия), необходимого для реакций гидроксилирования стероидов; 4) дефицит восстановленного НАДФ (НАДФН) — основного источника электронов и протонов в реакциях гидроксилирования стероидов.

Причины нарушения синтеза *гормонов — производных аминокислот*: 1) дефицит исходных аминокислот (тирозина, триптофана); 2) дефицит микроэлементов (иода для образования тиреоидных гормонов); 3) приобретенные или наследственно обусловленные дефекты ферментов синтеза этих гормонов; 4) дефицит АТФ.

33.10. Как осуществляется секреция гормонов? Что может обуславливать ее нарушения?

Существует три механизма секреции гормонов эндокринными клетками:

1) высвобождение гормона из клеточных *секреторных гранул* (секреция белково-пептидных гормонов и катехоламинов);

2) высвобождение гормона из *белковосвязанной формы* (секреция тиреоидных гормонов);

3) относительно свободная *диффузия* гормонов через клеточные мембраны (секреция стероидных гормонов).

В основе расстройств секреции гормонов могут лежать следующие механизмы:

а) *нарушения депонирования гормонов*. При этом страдает образование комплексов гормонов с веществами — факторами депонирования (белками-нейрофизинами для вазопрессина и окситоцина, АТФ — для катехоламинов, цинком — для инсулина), не способными диффундировать через мембрану секреторных гранул;

б) *нарушения передачи сигналов*, стимулирующих секрецию. Они часто связаны с уменьшением образования в клетках или поступления вторичных посредников (цАМФ, ионов Ca^{2+});

в) *поражение контрактильных элементов* (микрофиламентов, микротрубочек), принимающих участие в процессах экзо- и эндоцитоза. Эти процессы составляют основу секреции белково-пептидных гормонов (экзоцитоз) и тиреоидных гормонов (эндоцитоз);

г) *дефицит АТФ*, обеспечивающего энергозависимые процессы транспорта гормонов.

33.11. Какие нарушения могут лежать в основе развития периферических расстройств эндокринных функций?

1. Нарушения *транспорта* гормонов в организме.
2. Расстройства *метаболической инактивации* гормонов.
3. Нарушения взаимодействия гормонов с периферическими клетками-мишенями — *патология циторецепции* гормонов.

33.12. Как осуществляется транспорт гормонов в организме? Какие нарушения эндокринных функций могут быть связаны с его расстройствами?

Существует четыре формы транспорта гормонов в организме.

1. *Транспорт свободного гормона* (растворенного в воде). Именно в такой форме гормон проявляет свою биологическую активность, следовательно, от концентрации свободной формы гормона зависят его функциональные, структурные и биохимические эффекты. В норме содержание свободных гормонов в крови не превышает 10% от общего их количества.

2. *Комплексы гормонов со специфическими транспортными белками плазмы крови*. Содержание этой транспортной формы в крови составляет 80% и более от суммарной концентрации данного гормона.

3. *Неспецифические комплексы гормонов с белками плазмы крови* (альбуминами, α_1 -глобулинами).

4. *Адсорбция гормонов на поверхности форменных элементов крови* (эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов).

Нарушения транспорта гормонов в организме могут проявляться двумя типами расстройств эндокринной функции.

С одной стороны, при увеличении связывания гормона уменьшается содержание его свободной формы и, следовательно, появляются признаки соответствующей эндокринной гипофункции. С другой стороны, уменьшение связывания гормона вызывает увеличение в крови концентрации его свободной формы, что проявляется признаками соответствующей эндокринной гиперфункции.

33.13. Как осуществляется метаболическая инактивация гормонов? Какие нарушения эндокринной функции могут быть связаны с расстройствами метаболизма гормонов?

Разрушение *белково-пептидных гормонов* быстро происходит в печени под действием ферментов *пептидаз*.

Инактивация *стероидных гормонов* осуществляется в печени, кишках, почках — практически во всех органах и тканях, за исключением тимико-лимфоцитарной системы. В реакциях превращения стероидов принимают участие НАДФН-зависимые ферменты. Образовавшиеся в разных органах инактивированные формы стероидных гормонов поступают в печень, где происходит их конъюгация с серной и глюкуроновой кислотами с дальнейшим выведением из организма в составе мочи и кала.

Инактивация *катехоламинов* может происходить тремя путями: 1) превращения, обусловленные моноаминоксидазой (МАО-путь); 2) воздействия катехолоксиметилтрансферазы (КОМТ-путь); 3) хиноидное окисление с образованием адренохрома.

Метаболические превращения *тиреоидных гормонов*, происходящие преимущественно в печени, включают: 1) реакции деиодирования; 2) окислительное дезаминирование и декарбоксилирование остатков аланина; 3) конъюгацию с серной и глюкуроновой кислотами.

У человека 65–95% инактивированных метаболитов всех гормонов выводится из организма с мочой.

Нарушения метаболических превращений гормонов могут обуславливать развитие периферических расстройств эндокринной функции. Так, при замедлении инактивации гормонов увеличивается их содержание в крови, что проявляется признаками соответствующей эндокринной гиперфункции. И наоборот, ускоренное превращение гормонов в их неактивные формы сопровождается развитием эндокринной гипофункции.

33.14. Какие возможны нарушения взаимодействия гормонов с периферическими клетками?

Нарушение взаимодействия гормонов с периферическими клетка-

ми-мишенями, как правило, обусловлено патологией клеточных рецепторов (*циторецепторов*).

Возможны следующие варианты таких нарушений.

I. Уменьшение количества рецепторов или их сродства к гормону (*десенситизация*). При этом, несмотря на то, что концентрация гормона в крови в норме или даже повышена, развиваются признаки эндокринной гипофункции.

II. Увеличение количества рецепторов к гормону (*сенситизация*). Как правило, сопровождается развитием элементов соответствующей эндокринной гиперфункции.

33.15. Как происходит реализация биологического действия гормонов на клетки?

Влияние гормонов на клетки-мишени осуществляется через их действие на специфические белки, получившие название *циторецепторов*.

Различают два принципиально разных типа циторецепции гормонов.

I. Внутриклеточный тип циторецепции. Лежит в основе механизма действия стероидных и тиреоидных гормонов. Связан со свободным прохождением гормона через плазматическую мембрану в клетку, в цитоплазме которой происходит взаимодействие гормона с внутриклеточными белками-рецепторами.

Эффекторной структурой клетки, на которую влияет образовавшийся комплекс, является ядро, а основным биологическим эффектом — изменения интенсивности процессов транскрипции, а следовательно, и синтеза клеточных белков.

II. Мембранный тип циторецепции. Является основным механизмом действия белково-пептидных гормонов и катехоламинов. При этом гормоны не проникают вовнутрь клетки, а связываются с белками-рецепторами на поверхности плазматической мембраны.

В дальнейшем передача регуляторного сигнала с поверхности клетки к ее эффекторным структурам обусловлена появлением в цитоплазме так называемых *вторичных посредников*, или *мессенджеров*. В результате возникают быстрые биохимические эффекты, связанные с активацией уже синтезированных ферментов или других белков.

Известные в настоящее время вторичные посредники (мессенджеры) представлены следующими соединениями: 1) *циклические нуклеотиды* — цАМФ, цГМФ; 2) *ионы* Ca^{2+} ; 3) *фосфолипидные мессенджеры* — диацилглицерол (ДАГ) и инозитолтрифосфат (IP_3).

33.16. Каково значение гипоталамуса в регуляции эндокринных функций?

Гипоталамус является отделом центральной нервной системы, где происходит интегрирование нервных и эндокринных механизмов регуляции. Это связано с тем, что нейроны гипоталамуса, объединенные в отдельные ядра, являются особыми нейронами — *нейроэндокринными клетками*, способными синтезировать и освобождать гормоны.

Гипоталамус анатомически и функционально связан с адено- и нейрогипофизом. Поэтому выделяют две функциональные системы: гипоталамо-аденогипофизарную и гипоталамо-нейрогипофизарную.

Деятельность *гипоталамо-аденогипофизарной системы* связана с образованием в гипоталамусе гипофизотропных гормонов — *рилизинг-гормонов*. В зависимости от функциональных эффектов (активация или подавление функции аденогипофиза) их подразделяют на две группы: *либерины* и *статины*. К *либеринам* (активаторам секреторной функции аденогипофиза) относятся, в частности, тиреолиберин, соматолиберин, кортиколиберин, гонадолиберин, пролактолиберин, меланолиберин. *Статинами*, подавляющими функции аденогипофиза, являются соматостатин, пролактостатин, меланостатин.

В основе функционирования *гипоталамо-нейрогипофизарной системы* лежит образование в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса двух гормонов — вазопрессина и окситоцина.

33.17. Какие причины могут вызывать нарушение функции гипоталамо-аденогипофизарной системы?

1. Патогенное действие факторов внешней и внутренней среды, в норме регулирующих состояние гипоталамо-аденогипофизарной системы (отрицательные эмоции, боль, психические нарушения и др.).

2. Поражения отделов центральной нервной системы, оказывающих регулирующее действие на гипоталамус, — высших центров коры больших полушарий головного мозга, структур лимбической системы, ретикулярной формации.

3. Поражения гипоталамуса.

4. Поражения аденогипофиза.

33.18. Какие механизмы могут лежать в основе гипер- и гипофункции гипоталамо-аденогипофизарной системы?

1. *Нарушения центральной регуляции нейроэндокринных зон гипоталамуса*. При увеличении активирующих и уменьшении тормозных влияний развивается гиперфункция гипоталамо-аденогипофизарной системы. Уменьшение активирующего действия и увели-

чение тормозных влияний, наоборот, вызывают гипофункцию этой системы.

II. *Нарушения образования и выделения рилизинг-гормонов клетками гипоталамуса.* При этом гиперфункция гипоталамо-аденогипофизарной системы развивается при увеличении секреции либеринов и уменьшении образования статинов, а гипофункция — при уменьшении выделения либеринов и увеличении секреции статинов.

III. *Нарушения образования и секреции гормонов аденогипофиза.* В зависимости от направленности этих нарушений могут развиваться эндокринная гипер- или гипофункция.

33.19. Какие гормоны образуются в аденогипофизе? Какими биологическими эффектами они обладают?

1. Соматотропный гормон (СТГ, соматотропин, гормон роста). Образуется acidофильными клетками аденогипофиза. Обладает ростовой и метаболической активностью.

Ростовая активность связана с действием СТГ на рецепторы гепатоцитов, клеток почечного эпителия и др., вследствие чего высвобождаются тканевые факторы роста — *соматомедины*. Соматомедины оказывают следующие эффекты:

а) увеличивают поглощение сульфатов клетками соединительной ткани и их включение в хондроитинсульфат. Это вызывает усиленный рост хрящей;

б) увеличивают количество митозов и стимулируют клеточное деление;

в) являются гуморальными факторами, принимающими участие в развитии гипертрофии разных органов.

Метаболическая активность. СТГ оказывает целый ряд относительно быстрых метаболических эффектов, не связанных с образованием соматомединов. К ним относятся:

а) *влияние на углеводный обмен.* СТГ, стимулируя α -клетки островков поджелудочной железы, вызывает увеличение продукции глюкогена. При длительном действии больших доз СТГ развивается *инсулинорезистентность* (см. разд. 20). Все это в конечном итоге приводит к *гипергликемии*;

б) *влияние на жировой обмен.* СТГ, активируя *липолиз* в жировой ткани, увеличивает содержание свободных жирных кислот в крови, способствует развитию *жировой инфильтрации* печени, вызывает гиперпродукцию *кетоновых тел*;

в) *влияние на белковый обмен.* СТГ обладает *анаболическим* действием. Он увеличивает транспорт аминокислот в клетки и активирует *биосинтез белков*.

2. Адrenокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин). Образуется в базофильных клетках аденогипофиза. Оказывает двоякий биологический эффект: гландотропное и негландотропное действие.

Гландотропное действие. АКТГ, воздействуя на кору надпочечников (в основном на пучковую зону), активизирует синтез и секрецию кортикостероидных гормонов, главным образом глюкокортикоидов.

Негландотропные эффекты:

а) усиление пигментации кожи (воспроизводит действие меланоцитстимулирующего гормона);

б) мобилизация жира из жировых депо (воспроизводит эффекты β -липотропина).

3. Тиреотропный гормон (ТТГ). Образуется в базофильных клетках передней доли гипофиза. Действует на щитовидную железу, стимулируя образование и высвобождение тиреоидных гормонов.

4. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Продуцируется базофильными клетками аденогипофиза. Вызывает рост фолликулов в яичниках и образование эстрогенов.

5. Лютеинизирующий гормон (ЛГ). Образуется в тех же клетках, что и ФСГ. Вместе с ним составляет группу *гонадотропных гормонов*. Стимулирует образование желтого тела в яичниках и синтез прогестина.

6. Пролактин. Является гормоном эозинофильных клеток аденогипофиза. Стимулирует рост молочных желез и секрецию молока.

7. Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ). Образуется железистыми клетками промежуточной (средней) доли гипофиза. Стимулирует образование пигмента (меланина) в пигментных клетках соединительной ткани.

33.20. Что такое гипопитуитаризм? Какие существуют его формы? Чем он проявляется?

Гипопитуитаризмом называют гипофункцию аденогипофиза.

Различают пангипопитуитаризм и парциальный гипопитуитаризм.

Пангипопитуитаризм — это уменьшение образования всех гормонов аденогипофиза. В эксперименте моделируется удалением гипофиза (гипофизэктомией). Известны следующие клинические формы пангипопитуитаризма:

1) *гипофизарная кахексия Симондса*;

2) *послеродовый некроз гипофиза — синдром Шеегана*;

3) *хромобластные аденомы гипофиза*, т.е. опухоли, растущие из хромобластных клеток. При этом опухоль сдавливает и повреждает железистые клетки аденогипофиза.

Клинические проявления пангипопитуитризма связаны с дефицитом гормонов аденогипофиза и нарушением деятельности периферических эндокринных желез (щитовидной железы, коры надпочечников, половых желез). Первые симптомы поражения аденогипофиза появляются при повреждении 70–75% ткани железы, а для развития полной картины пангипопитуитризма необходимо разрушение 90–95% аденогипофиза. Синдромы, развивающиеся при тотальном нарушении функций аденогипофиза, представлены в таблице:

Дефицит гормона аденогипофиза	Развивающиеся синдромы
СТГ	Отставание в росте (у детей), раннее старение, склонность к гипогликемии
ФСГ и ЛГ	Вторичный гипогонадизм
ТТГ	Вторичный гипотиреоз
АКТГ	Вторичный гипокортицизм
Пролактин	Нарушение лактации после родов
МСГ	Депигментация

Парциальный гипопитуитризм — это нарушение образования не всех, а отдельных гормонов аденогипофиза. Описаны следующие варианты парциального гипопитуитризма:

- 1) *гипофизарный нанизм* (карликовость) — дефицит СТГ;
- 2) *вторичный гипогонадизм* — дефицит ФСГ и ЛГ;
- 3) *вторичный гипотиреоз* — дефицит ТТГ;
- 4) *вторичный гипокортицизм* — дефицит АКТГ.

33.21. Что такое гиперпитуитризм? Чем он может быть обусловлен?

Гиперпитуитризм — это гиперфункция аденогипофиза. Основной причиной его развития являются доброкачественные опухоли — аденомы эндокринных клеток.

Различают две группы аденом.

I. Эозинофильные аденомы. Развиваются из ацидофильных клеток аденогипофиза, образующих СТГ. Клинически гиперфункция СТГ проявляется *гигантизмом* (если аденома развивается у детей и молодых людей до закрытия эпифизарных хрящей) или *акромегалией* (у взрослых).

Для гигантизма характерно пропорциональное увеличение всех составных частей тела. Акромегалия проявляется усиленным ростом акральных (конечных) участков рук, ног, подбородка, носа, языка, печени.

Кроме того, развиваются признаки повышенной метаболической активности СТГ — гипергликемия, инсулинорезистентность, вплоть до

развития *метагипофизарного сахарного диабета*, жировая инфильтрация печени.

II. Базофильные аденомы. Растут из базофильных клеток аденогипофиза, чаще всего тех, которые продуцируют АКТГ. При этом развивается *болезнь Иценко–Кушинга*. Она характеризуется: а) вторичным гиперкортицизмом (см. вопр. 33.40); б) усиленной пигментацией кожи (негландотропное действие АКТГ).

Довольно редко встречаются опухоли, продуцирующие другие гормоны аденогипофиза: ТТГ, гонадотропные гормоны, пролактин, МСГ.

33.22. Какие гормоны выделяются при активации гипоталамо-нейрогипофизарной системы? Какими биологическими эффектами они обладают?

Основным структурным элементом гипоталамо-нейрогипофизарной системы являются супраоптическое и паравентрикулярные ядра гипоталамуса, которые в ответ на поступление информации от рецепторов, контролирующих показатели гомеостаза (осмотическое давление, объем циркулирующей крови, артериальное давление), и от высших нервных центров продуцируют вазопрессин и окситоцин. Эти гормоны по аксонам нейроэндокринных клеток спускаются в нейрогипофиз, откуда поступают в кровь.

Вазопрессин (антидиуретический гормон) оказывает следующие влияния:

- 1) действуя на дистальные извитые каналцы и собирательные трубки почек, усиливает реабсорбцию воды (*антидиуретический гормон*);
- 2) вызывает сокращение гладких мышц кровеносных сосудов;
- 3) усиливает гликогенолиз и глюконеогенез в печени;
- 4) способствует консолидации следов памяти и мобилизации сохраняемой информации (*гормон памяти*);
- 5) является *эндогенным анальгетиком* (угнетает боль).

Окситоцин оказывает следующие функциональные эффекты:

- 1) стимулирует выделение молока (лактацию), вызывая сокращение миоэпителиальных клеток мелких протоков молочных желез;
- 2) инициирует и усиливает сокращения беременной матки;
- 3) ухудшает запоминание и мобилизацию информации (*амнестический гормон*).

33.23. Какие патологические состояния возникают при нарушении функции гипоталамо-нейрогипофизарной системы?

1. Синдром избыточной секреции вазопрессина. Возникает при опухолях разных тканей, образующих вазопрессин (эктопическая про-

дукция), а также при расстройствах регуляции эндокринной функции гипоталамуса. Основным его проявлением является *гиперволемиа*, приводящая к развитию стойкой *артериальной гипертензии*.

2. Несахарный диабет. Различают два его патогенетических варианта: *центральный* (нейрогенный), при котором образуется мало вазопрессина, и *нефрогенный*, в основе которого — нечувствительность эпителиальных клеток дистальных отделов нефронов и собирательных трубок к действию вазопрессина (отсутствие или мало V_2 -рецепторов).

В патогенезе основных проявлений несахарного диабета ведущую роль играет уменьшение факультативной реабсорбции воды в почках. Это приводит к *полиурии* (суточный диурез возрастает до 25 л — мочеизнурение) и *обезвоживанию*. Последнее обуславливает *жажду* (*полидипсию*). В декомпенсированном состоянии уменьшается объем циркулирующей крови (*гиповолемиа*) и падает артериальное давление, развивается *гипоксия*.

3. Уменьшение продукции окситоцина. Проявляется нарушениями лактации, слабостью родовой деятельности.

Синдромы, обусловленные увеличением секреции окситоцина, не описаны.

33.24. Какие гормоны образуются в коре надпочечников?

Кора надпочечников гистологически состоит из трех зон, каждая из которых синтезирует свою группу гормонов.

В клубочковой (внешней) зоне образуются *минералокортикоиды* — гормоны, регулирующие в основном водно-солевой обмен. Основным представителем этой группы является *альдостерон*, интенсивность секреции которого составляет 0,125 мг/сутки.

Пучковая (средняя) зона является источником *глюкокортикоидов* — гормонов, влияющих на обмен веществ в организме. У человека основной глюкокортикоид — *кортизол*. Меньшее значение имеют кортизон и кортикостерон. Интенсивность секреции глюкокортикоидов составляет 20–25 мг/сутки.

Клетки сетчатой (внутренней) зоны синтезируют мужские половые гормоны — *андрогены*.

33.25. Как регулируется образование и секреция минералокортикоидов? Назовите основные биологические эффекты альдостерона.

В организме существует три механизма активации образования и секреции альдостерона.

1. Ангиотензинный механизм. Связан с активацией ренин-ангиотензинной системы и образованием ангиотензинов II и III. Эти пептиды

оказывают тропное действие на клубочковую зону коры надпочечников, вызывая поступление альдостерона в кровь (подробно см. разд. 23).

2. АКТГ-опосредованный механизм. Проявляется перmissiveм действием АКТГ. Другими словами, в отсутствие АКТГ уменьшается или вовсе не проявляется тропное действие ангиотензинов II и III на клубочковую зону.

3. Непосредственная стимуляция секреции альдостерона высокими концентрациями ионов калия плазмы крови.

Секрецию альдостерона угнетают предсердный натрийуретический гормон и дофамин.

Выделяют две группы биологических эффектов альдостерона.

I. Почечные эффекты. Альдостерон, действуя на дистальные извитые канальцы нефронов, увеличивает: а) реабсорбцию ионов натрия; б) секрецию ионов калия; в) секрецию ионов водорода (ацидогенез).

II. Внепочечные эффекты. Связаны с влиянием альдостерона на слюнные и потовые железы, дистальные отделы толстой кишки и направлены на задержку натрия в организме и выведение калия.

33.26. Как осуществляется регуляция образования и секреции глюкокортикоидов? Какими биологическими эффектами обладают эти гормоны?

Образование и секреция глюкокортикоидов, в отличие от альдостерона, полностью зависят от АКТГ.

Выделяют три эффекта АКТГ при действии его на пучковую зону надпочечников:

1) **острый эффект** (на протяжении нескольких минут). Проявляется связыванием холестерина с цитохромом P₄₅₀ и усилением трансляции имеющейся информационной РНК. Это вызывает существенное увеличение интенсивности образования стероидов;

2) **подострый эффект** (через десятки часов). Происходит усиление процессов транскрипции генов, кодирующих структуру ферментов стероидогенеза. Как следствие, количество таких ферментов возрастает и, естественно, увеличивается синтез кортикостероидов;

3) **хронический эффект** (через несколько суток). Проявляется гипертрофией и гиперплазией пучковой зоны коры надпочечников.

Проявления биологического действия глюкокортикоидов подразделяют на две группы: низкодозовые и высокодозовые.

Низкодозовыми называют эффекты физиологических концентраций глюкокортикоидов (так называемых заместительных доз). Они определяются по типу нарушений, которые устраняются заместительными дозами глюкокортикоидов после удаления надпочечников (адреналэктомии).



В.П.Комиссаренко
(1907–1993)

Высокодозовыми обозначают эффекты больших доз глюкокортикоидов. Высокие концентрации глюкокортикоидов в крови могут создаваться при:

- а) действии на организм сильных повреждающих агентов (стресс);
- б) патологической гиперфункции коры надпочечников (болезнь и синдром Иценко–Кушинга);
- в) введении глюкокортикоидов и их фармакологических аналогов с лечебной целью.

Изучению биологических эффектов глюкокортикоидов были посвящены работы одного из учеников А.А.Богомольца — В.П.Комиссаренко.

33.27. Назовите основные низкодозовые эффекты глюкокортикоидов.

1. Влияние на углеводный обмен — усиление глюконеогенеза, уменьшение чувствительности тканей к инсулину.

2. Влияние на белковый обмен — активация протеолиза в периферических тканях с увеличением поступления аминокислот в кровь (аминоацидемия), угнетение биосинтеза белков в тех же тканях.

3. Перmissive действие. Глюкокортикоиды необходимы для проявления действия некоторых других гормонов, в частности, катехоламинов и глюкагона.

4. Тонизирующее влияние на центральную нервную систему и скелетные мышцы.

5. Влияние на процессы роста и дифференцировки органов и тканей в эмбриогенезе.

33.28. Назовите основные высокодозовые эффекты глюкокортикоидов.

1. Антианаболическое действие — угнетение биосинтеза белков в разных органах и тканях. Клинически проявляется слабостью мышц (особенно рук и плечевого пояса), угнетением роста детей, замедлением заживления ран.

2. Гипергликемическое действие. Обусловлено увеличением интенсивности глюконеогенеза в печени, повышением секреции глюкагона, уменьшением использования глюкозы периферическими клетками, в частности мышечными, лимфоцитами. Как ответная реакция развивается вторичный гиперинсулинизм с последующим истощением β -клеток островков поджелудочной железы и появлением вторичной

инсулиновой недостаточности. Как следствие, развивается *метастероидный сахарный диабет*.

3. Липотропное действие. Глюкокортикоиды стимулируют образование и действие на жировую ткань гормонов, обладающих липолитическим эффектом (адреналина, глюкагона). В результате увеличивается содержание свободных жирных кислот в крови (гиперлипидемия), происходит отложение жира на туловище и лице. Последнее приобретает лунообразную форму.

4. Гипертензивное действие. Повышение артериального давления отчасти связано с тем, что глюкокортикоиды в больших дозах обладают некоторыми свойствами минералокортикоидов, т.е., увеличивая реабсорбцию ионов натрия, способствуют повышению объема циркулирующей крови. Кроме того, кортизол повышает прессорное действие катехоламинов и угнетает образование депрессорных факторов в почках, в частности простагландинов.

5. Липокортиновые эффекты (см. вопр. 33.29).

6. Антимитотическое и цитолитическое действие. Глюкокортикоиды, угнетая клеточное деление, нарушают процессы физиологической и репаративной регенерации, подавляют рост опухолей, уменьшают образование соматомединов в печени. Кроме того, они вызывают разрушение (цитоллиз) некоторых типов клеток, в частности лимфоцитов. С этим действием связаны инволюция вилочковой железы, эозинопения, противолейкозные эффекты.

7. Иммунодепрессивное действие. Обусловлено угнетением пролиферации лимфоцитов (глюкокортикоиды подавляют аллергические реакции замедленного типа) и уменьшением образования антител (проявление антианаболического действия).

8. Ульцерогенное действие. Глюкокортикоиды способствуют развитию язв в желудке и двенадцатиперстной кишке. Это обусловлено: а) уменьшением образования простагландинов, в результате чего увеличивается желудочная секреция; б) уменьшением образования слизи (антианаболическое действие); в) угнетением физиологической регенерации эпителия пищеварительного канала (антимитотическое действие).

9. Остеопатическое действие. Проявляется развитием остеопороза, частыми переломами позвонков и длинных костей. В развитии этих эффектов имеет значение угнетение синтеза белковых элементов органической матрицы костной ткани.

10. Психотропное действие. Механизмы влияния глюкокортикоидов на психические процессы человека пока не выяснены. Крайним проявлением рассматриваемого эффекта является развитие психозов.

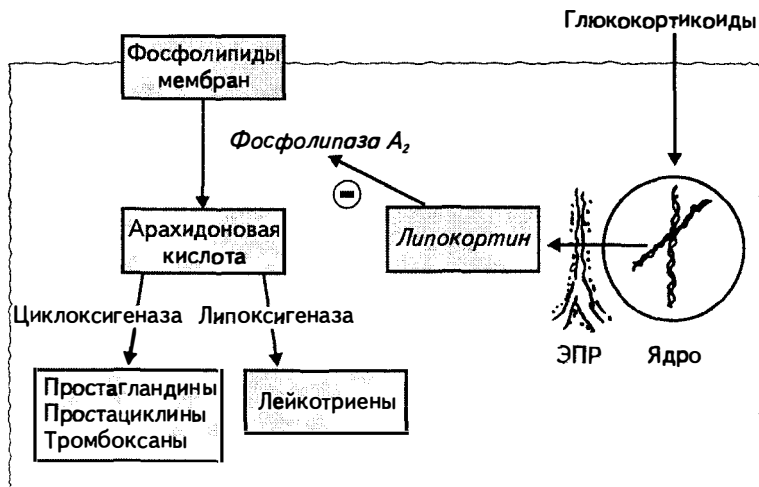


Рис.153. Липокортиновый механизм действия глюкокортикоидов

33.29. Что такое липокортиновые эффекты глюкокортикоидов? Что к ним относится?

Липокортиновыми называют высокодозовые эффекты глюкокортикоидов, связанные с образованием в клетках белка *липокортин*. Глюкокортикоиды индуцируют транскрипцию гена, кодирующего структуру этого белка (рис. 153).

Липокортин является эндогенным внутриклеточным ингибитором *фосфолипазы A₂*. При угнетении этого фермента прекращается высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембран, вследствие чего не образуются две важные группы биологически активных веществ: продукты циклоксигеназного (*простагландины, простациклин, тромбоксаны*) и липоксигеназного (*лейкотриены*) путей превращения *арахидоновой кислоты*.

К липокортиновым эффектам относятся:

- 1. Противовоспалительное действие.** С одной стороны, оно связано с уменьшением образования лизофосфолипидов, являющихся сильными детергентами. Вследствие этого уменьшаются повреждение мембран (стабилизация мембран) и явления альтерации. С другой стороны, уменьшается образование медиаторов воспаления (*простагландинов, лейкотриенов*), в результате чего менее выражены сосудистые реакции в очаге воспаления, повышение проницаемости сосудов, хемотаксис лейкоцитов.

- 2. Противоаллергическое действие.** Обусловлено уменьшением

образования медиаторов аллергических реакций немедленного типа (I типа по Кумбсу и Джеллу), в частности медленно реагирующей субстанции анафилаксии — вещества, являющегося лейкотриеном.

3. Жаропонижающее действие. Глюкокортикоиды уменьшают образование простагландинов в центре терморегуляции в гипоталамусе, вследствие чего лихорадка не развивается или, если она уже возникла, уменьшается (см. разд. 15).

4. Желудочная гиперсекреция. Связана с уменьшением угнетающего действия простагландинов на секрецию соляной кислоты обкладочными клетками желез желудка.

5. Антиагрегантное действие. Обусловлено уменьшением образования тромбоксанов — соединений, вызывающих агрегацию тромбоцитов.

6. Гипертензивное действие. Связано с уменьшением образования в почках простагландинов — естественных депрессорных факторов.

7. Тератогенное действие — появление “волчьей пасти”, “заячьей губы”. В развитии этих дефектов имеет значение нарушение выхода гидролитических ферментов из клеток эпителия слизистой оболочки неба в окружающую ткань. Это объясняется тем, что в отсутствие активной фосфолипазы A_2 мембрана лизосом остается непроницаемой для своих ферментов, они не могут выйти за пределы клеток, разрушить эпителий краев двух половин твердого неба и создать тем самым условия для их сращения.

33.30. Какие существуют нарушения функции коры надпочечников?

Наиболее часто встречаются следующие нарушения:

1) гиподисфункция коры надпочечников — *недостаточность* этой железы;

2) гиперфункция клубочковой зоны — *гиперальдостеронизм*;

3) гиперфункция пучковой зоны — *синдром Иценко-Кушинга*;

4) дисфункция коры надпочечников — *адреногенитальный синдром*.

33.31. Как классифицируют недостаточность коры надпочечников? Что может быть причиной гиподисфункции этой эндокринной железы?

I. По этиологии различают первичную и вторичную недостаточность коры надпочечников. *Первичная* возникает как результат собственно поражения надпочечников, *вторичная* связана либо с поражениями гипоталамуса (дефицит кортиколиберина), либо с гиподисфункцией аденогипофиза (дефицит АКТГ).

II. В зависимости от характера нарушений выделяют *тотальную* (нарушено образование всех гормонов) и *парциальную* (как правило, наследственно обусловленные дефекты синтеза отдельных гормонов) недостаточность коры надпочечников.

III. По клиническому течению недостаточность коры надпочечников может быть острой и хронической.

Примерами *острой недостаточности* являются:

а) состояние после адреналэктомии (удаления надпочечников);
б) кровоизлияния в надпочечники, возникающие при сепсисе, особенно при менингококковой инфекции (синдром Уотерхауза–Фредриксена);

в) синдром отмены глюкокортикоидных препаратов.

Хроническая недостаточность коры надпочечников известна под названием *болезни Аддисона* (бронзовой болезни). Наиболее частыми ее причинами являются:

а) туберкулезное разрушение надпочечников;
б) аутоиммунное их повреждение.

33.32. Назовите основные проявления недостаточности коры надпочечников.

I. Проявления, связанные с выпадением минералокортикоидных функций коры надпочечников:

1) *обезвоживание* (дегидратация). Развивается вследствие потери ионов натрия (уменьшается реабсорбция) с последующей потерей воды (полиурия);

2) *артериальная гипотензия*. Обусловлена уменьшением объема циркулирующей крови (результат обезвоживания);

3) *гемоконцентрация* (сгущение крови). Связана с потерей жидкости. Приводит к расстройствам микроциркуляции и гипоксии;

4) *уменьшение почечного кровотока* (обусловлено падением артериального давления) с нарушением клубочковой фильтрации и развитием *интоксикации* (азотемии);

5) *гиперкалиемия*. Обусловлена уменьшением канальцевой секреции ионов K^+ и выходом их из поврежденных клеток. Вызывает нарушения функции возбудимых тканей (см. разд. 23);

6) *дистальный канальцевый ацидоз*. Связан с нарушением ацидогенеза в дистальных извитых канальцах нефронов;

7) *желудочно-кишечные нарушения* (тошнота, рвота, поносы). В их развитии определенное значение имеют потеря натрия (осмотическая диарея) и интоксикация.

Указанные нарушения минералокортикоидной функции коры надпочечников без соответствующей коррекции приводят к смерти.

II. Проявления, обусловленные нарушением глюкокортикоидной функции коры надпочечников. Связаны с выпадением низкодозовых эффектов кортизола, а следовательно, устраняются введением заместительных доз глюкокортикоидов. К таким проявлениям относятся:

1) *гипогликемия*, возникающая при голодании (непереносимость голодания);

2) *артериальная гипотензия* (уменьшение пермиссивного действия по отношению к катехоламинам);

3) *уменьшение реакции жировой ткани* на обычные липолитические стимулы;

4) *уменьшение сопротивляемости организма* к действию разных патогенных факторов — нарушение механизмов неспецифической резистентности (стресса);

5) *уменьшение способности выводить воду* при водной нагрузке (водное отравление);

6) *мышечная слабость и быстрая утомляемость*;

7) *эмоциональные расстройства* (депрессия);

8) *задержка роста и развития детей*;

9) *сенсорные нарушения* — потеря способности различать отдельные оттенки вкусовых, обонятельных, слуховых ощущений;

10) *дистресс-синдром у новорожденных* (гиалиновый мембраноз). Обусловлен нарушением образования сурфактантов в легких, вследствие чего легкие не расправляются при рождении ребенка.

III. Проявления, связанные с влиянием других гормонов. К ним, в частности, относятся некоторые признаки, обусловленные негланδο-тропным действием АКТГ. Уменьшение концентрации глюкокортикоидов в крови приводит к активации определенных нейроэндокринных структур гипоталамуса и базофильных клеток аденогипофиза. Это в свою очередь вызывает гиперпродукцию АКТГ, который, действуя на пигментные клетки соединительной ткани, стимулирует образование меланина и обуславливает *пигментацию кожи* (отсюда название “бронзовая болезнь”).

33.33. Что такое гиперальдостеронизм? Какие существуют его виды? Чем он проявляется?

Гиперальдостеронизм — это патологическое состояние, возникающее в результате гиперфункции клубочковой зоны коры надпочечников, продуцирующей минералокортикоиды.

Различают первичный и вторичный гиперальдостеронизм.

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) возникает в результате аденомы клубочковой зоны, образующей большие количества альдостерона. Основные проявления этого заболевания:

1) *артериальная гипертензия* (низкорениновая). Связана с увеличением содержания натрия в крови и стенке кровеносных сосудов, вследствие чего повышается чувствительность их гладких мышц к действию прессорных факторов, в частности катехоламинов;

2) *гипокалиемия* (результат усиленной секреции ионов K^+ в канальцах почек). Она приводит к нарушениям деятельности возбудимых органов и тканей (нарушения работы сердца, миастения, парезы);

3) *негазовый алкалоз*. Связан с усилением ацидогенеза в дистальных извитых канальцах нефронов;

4) *полнурия*. Возникает как следствие потери чувствительности эпителия почечных канальцев к действию вазопрессина (антидиуретического гормона). Этим, в частности, объясняется тот факт, что при первичном гиперальдостеронизме объем циркулирующей крови не возрастает и отеки не развиваются.

Вторичный гиперальдостеронизм является следствием активации ренин-ангиотензинной системы (см. разд. 23), в процессе которой образуются ангиотензины II и III, действующие на кору надпочечников. Это состояние проявляется: а) *артериальной гипертензией* (высокорениновой); б) *отеками* (гиперволемическими); в) *гипокалиемией*; г) *негазовым алкалозом*.

33.34. Какие существуют клинические формы гиперфункции пучковой зоны коры надпочечников? Чем они проявляются?

Существует две клинические формы гиперфункции пучковой зоны коры надпочечников.

1. *Болезнь Иценко–Кушинга* — базофильная аденома передней доли гипофиза.

2. *Синдром Иценко–Кушинга*:

а) опухольный — аденома пучковой зоны коры надпочечников;

б) эктопическая продукция АКТГ некоторыми злокачественными опухолями (например, рак легких);

в) ятрогенный — введение глюкокортикоидов в организм с лечебной целью.

Гиперфункция пучковой зоны коры надпочечников проявляется образованием и секрецией больших количеств глюкокортикоидов, выскодозовые эффекты которых и определяют клиническую картину (см. вопр. 33.28). Для этого состояния характерны:

1) артериальная гипертензия;

2) гипергликемия — метастероидный сахарный диабет;

3) ожирение;

4) инфекционные заболевания с минимальными или без признаков воспаления;

- 5) желудочная гиперсекреция и образование язв в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- 6) остеопороз;
- 7) мышечная слабость;
- 8) замедленное заживление ран.

33.35. Что такое адреногенитальный синдром? Какие существуют его варианты?

Адреногенитальный синдром является отражением дисфункции коры надпочечников. Он возникает в результате наследственно обусловленной блокады синтеза кортизола и усиленного образования андрогенов из общих промежуточных продуктов (рис. 154).

В зависимости от уровня блокады синтеза кортизола различают три варианта адреногенитального синдрома.

I. Нарушения ранних этапов синтеза — дефицит глюкокортикоидов, минералокортикоидов и гиперпродукция андрогенов. Проявления: признаки недостаточности глюко- и минералокортикоидной функций коры надпочечников, признаки раннего полового созревания у особей мужского пола, вирилизация у женщин (появление мужских половых признаков).

II. Нарушения промежуточных этапов — дефицит глюкокортикоидов, избыток андрогенов, образование минералокортикоидов не нарушено (классический адреногенитальный синдром). Проявления те же, что и в первом случае, только без признаков недостаточности минералокортикоидной функции.

III. Нарушения на конечных этапах синтеза кортизола — дефицит глюкокортикоидов, гиперпродукция андрогенов и минералокортикоидов. К проявлениям классического адреногенитального синдрома присоединяются признаки гиперальдостеронизма.

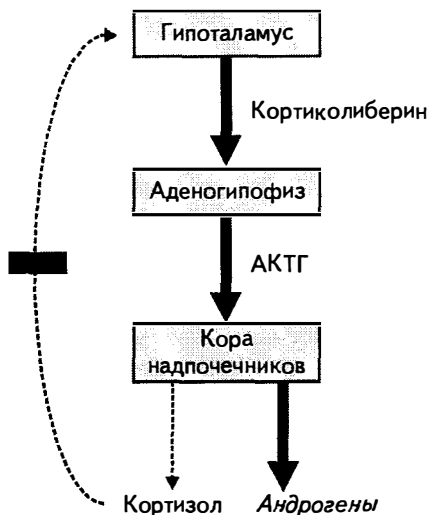


Рис.154. Схема развития адреногенитального синдрома

33.36. Какие гормоны образуются мозговым веществом надпочечников? Каковы механизмы их действия и биологические эффекты?

В мозговом веществе надпочечников образуются два гормона: *адреналин* и *норадреналин* (катехоламины). У человека 70–90% составляет адреналин и 10–30% — норадреналин.

Источниками катехоламинов являются хромаффинные клетки, представляющие собой видоизмененные клетки симпатических ганглиев. Регуляция их секреторной активности осуществляется исключительно нервными механизмами — преганглионарными симпатическими нейронами. Освобождение катехоламинов в кровь происходит при активации симпатической нервной системы. Функциональный синергизм этой части вегетативной нервной системы и мозгового вещества надпочечников позволяет рассматривать их как единое целое. Отсюда термин — *симптоадреналовая система*.

Катехоламины относятся к гормонам с мембранным типом циторцепции. Их влияние на периферические клетки осуществляется через:

1) α_1 -адренорецепторы. Представлены в кровеносных сосудах, матке, гладких мышцах кишок, мышцах зрачка. Появление биологических эффектов связано с активацией фосфолипазы C, образованием инозитолтрифосфата и увеличением поступления в цитоплазму ионов кальция;

2) α_2 -адренорецепторы. Обнаруживаются в тромбоцитах, пресинаптических терминалях симпатических и парасимпатических нервов. Взаимодействие катехоламинов с α_2 -адренорецепторами вызывает уменьшение активности аденилатциклазы и содержания цАМФ в клетках, с чем, собственно, и связаны возникающие биологические эффекты;

3) β_1 -адренорецепторы. Представлены в сердце, гладких мышцах пищеварительного канала, жировой ткани, печени. Реализация действия катехоламинов происходит через активацию аденилатциклазы и увеличение содержания цАМФ;

4) β_2 -адренорецепторы. Обнаружены в кровеносных сосудах, бронхах, матке. Их взаимодействие с катехоламинами сопровождается активацией аденилатциклазы и образованием цАМФ.

Действие катехоламинов на указанные рецепторы вызывает две группы изменений.

I. Функциональные эффекты. Связаны с влиянием адреналина и норадреналина на мышечные органы и ткани. Главными из них являются:

1) *кардиотоническое действие* (действие на сердце). Катехоламины, обладая положительным ино-, хроно-, батмо- и дромотропным действием, увеличивают силу и частоту сердечных сокращений, повышают возбудимость и проводимость в сердце;

2) *прессорное действие* (действие на кровеносные сосуды). Оказывая влияние на α_1 -адренорецепторы, катехоламины вызывают сужение сосудов, а действуя на β_2 -адренорецепторы, — их расширение. Поскольку общее количество α_1 -адренорецепторов в сосудах значительно превышает число β_2 -адренорецепторов, то общим эффектом является увеличение периферического сосудистого сопротивления и повышение артериального давления;

3) *бронхорасширяющее действие*. Обусловлено расслаблением гладких мышц бронхов в связи с активацией β_2 -адренорецепторов.

II. Метаболические эффекты. Обусловлены влиянием на β_1 -адренорецепторы. К ним относятся:

1) *гипергликемическое действие*. Связано с активацией фосфоролитического расщепления гликогена в печени;

2) *липолитическое действие*. Обусловлено активацией гормончувствительной триглицеридлипазы. Проявляется увеличением содержания в крови свободных жирных кислот (гиперлипацидемией);

3) *теплообразующее действие*. Связано с активацией нефосфорилирующего окисления в митохондриях бурой жировой ткани. В результате этого существенно увеличивается теплообразование (несократительный термогенез).

33.37. Какие существуют нарушения функции мозгового вещества надпочечников?

I. Гипофункциональные состояния. Бывают редко, очевидно, в связи с тем, что функции мозгового вещества надпочечников могут принимать на себя хромаффинные клетки, расположенные за пределами этих эндокринных органов. Описано наследственное аутосомно-рецессивное заболевание — *семейная дизавтономия* (синдром Райли-Даи). Сущность генетического дефекта состоит в нарушении структуры или в полном отсутствии дофамин- β -гидроксилазы — фермента, превращающего дофамин в норадреналин.

II. Гиперфункциональные состояния. Возникают, в частности, при опухолях хромаффинных клеток — *феохромоцитоме*. Проявляются артериальной гипертензией, тахикардией, гипергликемией, гиперлипацидемией, гипертермией.



Г.Селье
(1907–1982)

33.38. Что такое стресс и общий адаптационный синдром?

Стресс — это состояние напряжения неспецифических адаптационных механизмов, возникающее при действии на организм чрезмерных по силе или патогенных факторов (рис. 155).

Клинически стресс проявляется комплексом структурных, функциональных и биохимических изменений, получившим название *общего адаптационного синдрома*.

Термин “стресс” впервые описал и ввел в обиход Г.Селье в 1936 г.

33.39. Какие морфологические признаки характерны для общего адаптационного синдрома?

Действие на организм многочисленных патогенных факторов, независимо от их свойств и происхождения, дает стандартный ответ, который проявляется морфологической триадой:

- 1) гипертрофией коры надпочечников;
- 2) инволюцией тимико-лимфоцитарной системы (атрофия вилочковой железы и лимфатических узлов);
- 3) образованием язв и эрозий в желудке и по ходу кишок.

33.40. Какие стадии выделяют в развитии стресса?

I. Стадия тревоги:

а) *подстадия шока*. Характеризуется кратковременным уменьшением резистентности к патогенному фактору;

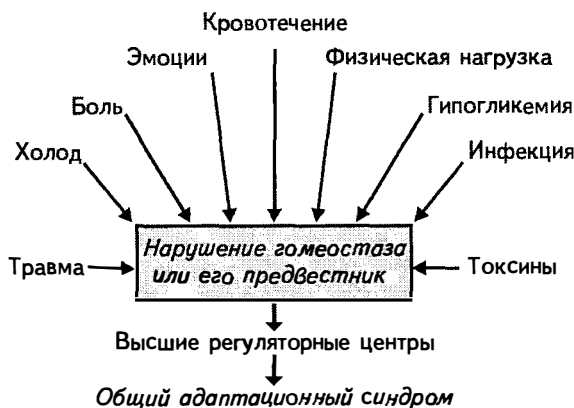


Рис.155. Факторы, вызывающие стресс

б) *подстадия контришока*. Сопrotивляемость организма вначале восстанавливается, а потом повышается.

II. Стадия резистентности. Характеризуется стойким и длительным увеличением сопротивляемости организма как к фактору, вызвавшему стресс, так и к другим патогенным агентам.

III. Стадия истощения. Наступает при очень интенсивном или длительном действии патогенного фактора, а также в условиях функциональной слабости адаптационных механизмов. Сопровождается уменьшением резистентности организма к патогенным воздействиям (рис. 156).

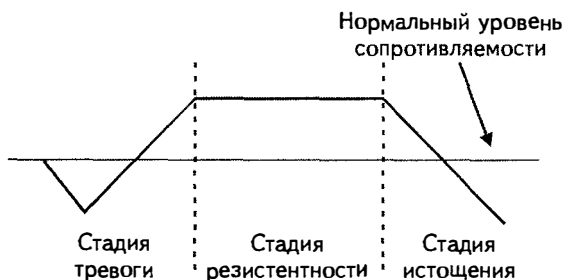


Рис.155. Стадии общего адаптационного синдрома

33.41. Какие механизмы участвуют в реализации стресса?

Многочисленные инициаторы стресса (стрессоры) — травма, холод, боль, эмоции, кровотечение, физическая нагрузка, гипогликемия, инфекции и др. — через нарушения гомеостаза или его предвестники вызывают возбуждение высших нервных регуляторных центров и связанное с этим высвобождение большого количества гормонов. При этом большое значение имеют следующие процессы.

I. Активация системы гипоталамус–аденогипофиз. Как следствие происходит выделение АКТГ, СТГ, ТТГ, которые соответственно стимулируют секрецию глюкокортикоидов, соматомединов, тиреоидных гормонов.

II. Активация вегетативной нервной системы (симпатической и парасимпатической) сопровождается поступлением в кровь катехоламинов, инсулина, глюкагона.

III. Активация альдостерон-вазопрессинового системы проявляется увеличением содержания в крови ангиотензинов, альдостерона, вазопрессина (АДГ) (рис. 157).

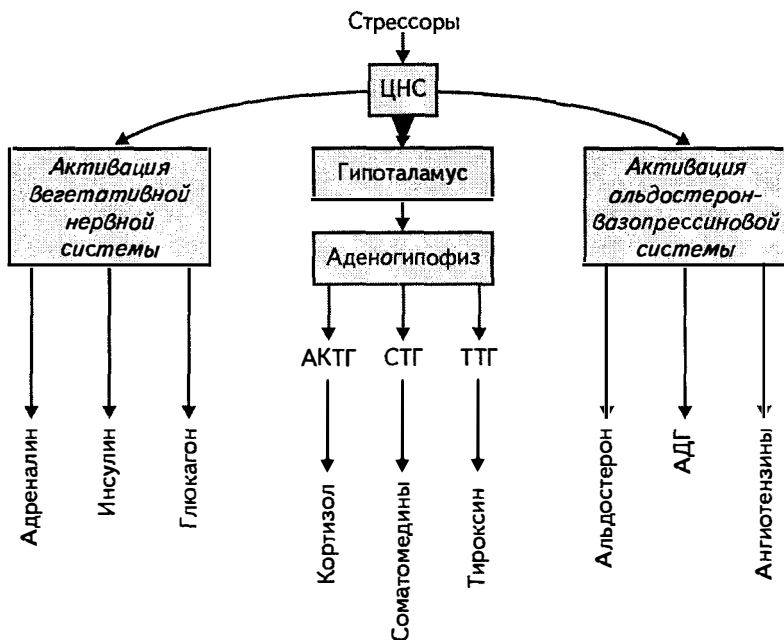


Рис.157. В реализации стресса участвуют разные гормоны

33.42. Каково участие разных гормонов в развитии стресса?

Выделяющиеся во время стресса гормоны, по современным представлениям, определяют развитие трех последовательных фаз этой реакции.

I. Острая фаза. Освобождаемые в эту фазу гормоны обеспечивают *защиту от падения артериального давления и объема циркулирующей крови*. Это достигается увеличением общего периферического сопротивления и сохранением воды в организме. Указанные реакции связаны с увеличением поступления в кровь катехоламинов, глюкокортикоидов, ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина.

II. Подострая фаза. Характеризуется *мобилизацией ресурсов для энергетического и пластического обеспечения систем, осуществляющих адаптацию*. Это достигается с помощью перераспределения упомянутых ресурсов между активно функционирующими органами (сердце, головной мозг) и структурами, пребывающими в относительном покое (скелетные мышцы, пищеварительный канал, лимфоидная и жировая ткани). Метаболические изменения в эту фазу обусловлены увеличением секреции катехоламинов, глюкокортикоидов,

глюкагона и уменьшением выделения инсулина. Указанные гормоны, усиливая гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз и протеолиз, вызывают увеличение содержания в крови глюкозы, аминокислот, свободных жирных кислот.

III. Фаза долговременной адаптации. Характеризуется *структурными изменениями (гипертрофией, гиперплазией) органов и тканей, обеспечивающих адаптацию и пребывающих в состоянии гиперфункции.* В ее реализации принимают участие инсулин, СТГ, соматомедины, тиреоидные гормоны, факторы роста — истинные и тканевые гормоны, активирующие анаболические процессы и формирующие структурный след адаптации.

33.43. Что такое “болезни адаптации”? Какие заболевания к ним относятся?

Болезни адаптации — это заболевания, в развитии которых ведущая роль принадлежит чрезмерному стрессу и так называемым стрессорным механизмам повреждения.

При большой интенсивности и длительности стресс из механизма адаптации может превратиться в механизм патогенеза.

К болезням адаптации относят:

- а) *психосоматические заболевания* (ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки);
- б) *болезни обмена веществ* (сахарный диабет);
- в) *аллергические и воспалительные заболевания* (бронхиальную астму, ревматизм).

33.44. Назовите гормоны щитовидной железы. Как осуществляется регуляция их образования и секреции?

В щитовидной железе образуются тиреоидные гормоны — *тироксин* (T_4) и *трийодтиронин* (T_3). Кроме того, С-клетками (парафолликулярными) синтезируется *кальцитонин*, принимающий участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена (см. разд. 24).



Рис.158. Иммобилизационный стресс используют для моделирования поражений сердечно-сосудистой системы

Существует точка зрения, что тироксин является прогормоном трийодтиронина. На мысль об этом наводят следующие факты:

- а) T_3 в 5 раз более активный, чем T_4 ;
- б) эффекты T_4 развиваются после более продолжительного латентного периода по сравнению с изменениями, вызываемыми T_3 ;
- в) T_4 может превращаться в T_3 в периферических тканях благодаря процессам деiodирования.

Регуляция образования и секреции тиреоидных гормонов осуществляется системой гипоталамус–аденогипофиз по схеме: гипоталамус → тиреолиберин → аденогипофиз → тиреотропный гормон (ТТГ) → щитовидная железа. ТТГ, действуя на щитовидную железу, вызывает следующие эффекты:

- а) усиливает захват и включение иода в органические соединения;
- б) усиливает протеолиз депонированного тиреоглобулина;
- в) усиливает секрецию T_3 и T_4 ;
- г) при длительном действии вызывает гипертрофию и гиперплазию щитовидной железы.

33.45. Каковы механизмы действия и биологические эффекты тиреоидных гормонов?

Тиреоидные гормоны являются гормонами с внутриклеточным типом циторцепции. Установлены три внутриклеточные мишени для их действия: плазматическая мембрана, митохондрии, ядро.

На плазматической мембране чувствительных к тиреоидным гормонам клеток выявлены высокоаффинные участки связывания трийодтиронина (T_3). Результатом взаимодействия с ними T_3 является стимуляция транспорта аминокислот. Ответ возникает очень быстро и не требует синтеза соответствующих информационной РНК и белка.

В митохондриях T_3 связывается с ферментом внутренней мембраны — транслоказой адениновых нуклеотидов — и активирует его. Следствием этого является усиление транспорта АДФ из цитоплазмы в митохондрии. В результате концентрация АДФ в митохондриях возрастает, что вызывает увеличение интенсивности биологического окисления (принцип акцепторного контроля).

Ядро является основной внутриклеточной мишенью для T_3 , определяющей долговременные эффекты тиреоидных гормонов. При связывании T_3 (в меньшей мере T_4) с ядерными рецепторами происходит индукция транскрипции и синтез целого ряда функционально важных белков. Среди них:

- а) Na-K-АТФ-аза плазматических мембран;
- б) ферменты липогенеза (в частности, НАДФ-малатдегидрогеназа);

в) ферменты митохондрий (α -глицерофосфатдегидрогеназа);

г) белковые компоненты β -адренорецепторов.

Все биологические эффекты, обусловленные действием тиреоидных гормонов на клетки, можно разделить на три группы.

I. *Анаболическое действие* — влияние на *рост и дифференцировку* тканей. Является низкодозовым эффектом, отсутствие или уменьшение которого выявляется при гипотиреозе.

II. *Метаболические эффекты* — увеличение интенсивности катаболических процессов (окисления, липолиза). Являясь высокодозовыми, они проявляются в условиях гипертиреоза.

III. *Сенсибилизирующие эффекты* — увеличение чувствительности клеток к действию других гормонов, в частности эстрогенов и катехоламинов. В отношении последних сенсибилизирующее влияние тиреоидных гормонов связано с увеличением количества β -адренорецепторов на поверхности клеток.

33.46. Назовите основные причины гипотиреоза.

В основе развития гипофункции щитовидной железы — гипотиреоза — могут лежать следующие причины.

I. **Центральные нарушения:** уменьшение образования и секреции тиреолиберина и тиреотропного гормона (ТТГ) в связи с расстройствами деятельности гипоталамуса и аденогипофиза (*вторичный гипотиреоз*).

II. **Железистые нарушения**, приводящие к развитию *первичного гипотиреоза*:

а) разрушение ткани железы, например, радиоактивным иодом;

б) дефицит иода в питьевой воде и пище — *эндемический зоб*;

в) аутоиммунное повреждение клеток железы — *аутоиммунный тиреоидит Хашимото*;

г) врожденные нарушения — гипо- и аплазия щитовидной железы, энзимопатии.

III. **Периферические нарушения:**

а) нечувствительность периферических клеток к действию тиреоидных гормонов;

б) повышенное связывание тиреоидных гормонов белками плазмы крови;

в) усиленный их метаболизм в печени.

33.47. Каков патогенез основных проявлений гипотиреоза?

В развитии проявлений гипотиреоза имеют значение следующие механизмы.

I. **Нарушение роста и дифференцировки тканей.** При этом важ-

ную роль играют выпадение низкодозовых (анаболических) эффектов тиреоидных гормонов и уменьшение секреции СТГ.

Поскольку тиреоидные гормоны нужны для нормального процесса энхондральной оссификации на границе между диафизом и эпифизом, то в условиях гипотиреоза нарушается рост костей в длину. При этом периостальный рост костей сохраняется, в связи с чем они становятся толстыми. Развивается комплекс изменений скелета — *гипотиреоидная карликовость*.

Наряду с этим задерживается и умственное развитие — постепенно возникает *кретинизм*.

II. Уменьшение теплообразующего действия тиреоидных гормонов, которое проявляется:

а) уменьшением основного обмена (падение на 20–40%). Оно обусловлено снижением интенсивности биологического окисления в митохондриях и функциональной активности возбудимых тканей;

б) уменьшением теплопродукции, в связи с чем падает температура тела;

в) плохой адаптацией к холоду при сохранении адаптации к высокой температуре;

г) гипофагией — малым потреблением энергии.

III. Уменьшение функциональной активности возбудимых тканей. Связано с падением активности Na-K-АТФ-аз и изменениями процессов активного транспорта ионов. С другой стороны, имеет значение уменьшение чувствительности тканей к катехоламинам, что обусловлено уменьшением количества β -адренорецепторов на клетках. Функциональные изменения возбудимых органов и тканей проявляются:

а) нарушениями деятельности центральной нервной системы — замедлением умственной деятельности, вялостью, заторможенностью, сонливостью и т.п.;

б) уменьшением функциональной активности скелетных мышц — слабостью, уменьшением тонуса, быстрой утомляемостью;

в) нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы — брадикардией, уменьшением минутного объема сердца, падением артериального давления;

г) уменьшением сократительной функции гладких мышц кишок — запорами;

д) нарушениями процессов всасывания и экскреции. Уменьшение всасывания глюкозы в кишках приводит к гипогликемии, а нарушение экскреции холестерина в составе желчи — к гиперхолестеринемии и в дальнейшем к атеросклерозу.

IV. Нарушения с невыясненными механизмами развития. К ним относится слизистый отек — *микседема*. Характеризуется увеличением в тканях количества гликозамингликанов, связывающих воду; утолщением кожи, одутловатым лицом.

Существует гипотеза, в соответствии с которой микседема является следствием действия на соединительную ткань тиреотропного гормона (ТТГ), количество которого при собственно железистой и периферической формах гипотиреоза существенно возрастает.

33.48. Назовите основные причины гипертиреоза.

В основе развития гипертиреоза могут быть следующие причины.

I. Центральные нарушения — увеличение секреции тиреолиберина и тиреотропного гормона (ТТГ) при гиперфункции гипоталамуса и аденогипофиза (*вторичный гипертиреоз*).

II. Собственно железистые нарушения (первичный гипертиреоз). Наиболее распространенными клиническими формами первичного гипертиреоза являются диффузный токсический зоб (болезнь Гревса, базедова болезнь) и аденомы щитовидной железы.

Считают, что *диффузный токсический зоб* является аутоиммунным заболеванием, в возникновении которого имеют значение ТТГ-миметические антитела, т.е. антитела, имитирующие действие ТТГ при взаимодействии с поверхностными антигенами клеток щитовидной железы (V тип аллергических реакций по Кумбсу и Джеллу). На роль таких антител претендуют LATS (long acting thyroid stimulator) и TSI (thyroid stimulating immunoglobuline), способные взаимодействовать с ТТГ-рецепторами. Поскольку эти антитела не имеют мест связывания комплемента, то клетки щитовидной железы не повреждаются, а активно функционируют.

III. Периферические нарушения:

- а) увеличение чувствительности клеток к действию T_3 и T_4 ;
- б) уменьшение связывания тиреоидных гормонов транспортными белками;
- в) замедление метаболизма тиреоидных гормонов в печени при ее недостаточности.

33.49. Каков патогенез основных проявлений гипертиреоза?

В патогенезе проявлений гипертиреоза имеют значение следующие механизмы.

I. Антианаболические эффекты. Являются высокодозовыми эффектами тиреоидных гормонов. К ним относятся:

- а) задержка роста;
- б) атрофия мышц и слабость;

- в) исхудание;
- г) отрицательный азотистый баланс.

II. Усиление теплообразующего действия тиреоидных гормонов.

Оно проявляется:

- а) увеличением основного обмена;
- б) увеличением теплообразования и повышением температуры тела;
- в) хорошей адаптацией к холоду и плохой — к высокой температуре;
- г) гиперфагией — повышенным потреблением энергии.

III. Увеличение функциональной активности возбудимых тканей.

Связано с повышением активности Na-K-насосов клеточных мембран и увеличением чувствительности клеток к катехоламинам. Этим, в частности, обусловлены следующие проявления гипертиреоза:

а) нарушения деятельности центральной нервной системы — ускорение психических процессов, беспокойство, возбуждение, бессонница;

б) постоянная спонтанная сократительная активность волокон скелетных мышц — фибриллярные подергивания, тремор. С этим связана мышечная слабость, утомляемость;

в) изменения деятельности сердечно-сосудистой системы — тахикардия, увеличение минутного объема сердца, артериального давления;

г) повышение сократительной активности гладких мышц кишок — поносы;

д) увеличение интенсивности процессов всасывания и экскреции. С этим, в частности, связаны гипергликемия и гипохолестеринемия.

IV. Катехоламиновые эффекты. Обусловлены повышением чувствительности клеток к действию катехоламинов в связи с увеличением на их поверхности количества β -адренорецепторов.

В клинике гипертиреоза наибольшее значение имеют функциональные эффекты катехоламинов, в частности, их влияние на сердечно-сосудистую систему (см. вопр. 33.36), и метаболические изменения. С последними связаны следующие нарушения:

а) увеличение гликогенолиза в печени $\rightarrow$ гипергликемия $\rightarrow$ гиперфункция β -клеток островков поджелудочной железы с последующим их истощением $\rightarrow$ *тиреоидный сахарный диабет*;

б) увеличение липолиза в жировой ткани $\rightarrow$ гиперлипацидемия $\rightarrow$ увеличение кетогенеза в печени $\rightarrow$ *метаболический ацидоз*;

в) увеличение нефосфорилирующего окисления в бурой жировой ткани $\rightarrow$ увеличение теплопродукции $\rightarrow$ повышение температуры тела и основного обмена.

V. Нарушения с невыясненными механизмами развития — орбитопатия и двусторонний экзофтальм (пучеглазие). В основе их разви-

тия — отек и лимфоидная инфильтрация мышц глазного яблока и ретробульбарной ткани. Эти изменения не зависят от концентрации тиреоидных гормонов в плазме крови и от уровня ТТГ-миметических антител (LATS, TSI). Полагали, что в условиях гипертиреоза выделяется особый экзофтальмический фактор, однако он до сих пор не выявлен.

33.50. Что такое зоб? Какие его виды выделяют? Каков патогенез эндемического зоба?

Зобом называют видимое увеличение щитовидной железы. Выделяют три вида зоба.

1. *Диффузный токсический зоб* — гипертиреоидный (болезнь Гревса, базедова болезнь). Характеризуется признаками гиперфункции щитовидной железы.

2. *Спорадический зоб* — эутиреоидный. Увеличение щитовидной железы не сопровождается выраженными изменениями ее функциональной активности.

3. *Эндемический зоб* — гипотиреоидный. Проявляется клиникой гипотиреоза щитовидной железы.

Причиной эндемического зоба является недостаточное содержание иода в питьевой воде и продуктах питания, что связано с особенностями почвы и подземных вод в определенных регионах и местностях земного шара. Дефицит иода приводит к нарушению образования тиреоидных гормонов, содержание которых в крови уменьшается. Это вызывает усиление продукции тиреолиберина и тиреотропного гормона (ТТГ). Последний, воздействуя на ткань щитовидной железы, стимулирует процессы гипертрофии и гиперплазии — развивается зоб. Поскольку увеличение железы не устраняет дефицит тиреоидных гормонов (причина — недостаточность иода — не ликвидирована), то повышенная продукция ТТГ сохраняется и продолжается его действие на ткань железы, — зоб прогрессирует.

33.51. Как осуществляется регуляция образования и секреции паратирина паращитовидными железами? Назовите основные биологические эффекты паратгормона.

Образование и секреция паратирина регулируются содержанием ионов кальция в плазме крови. Секреция этого гормона возрастает при уменьшении концентрации ионов Ca^{2+} в плазме, и наоборот, уменьшается при увеличении содержания этих ионов. Кроме того, освобождение паратирина в кровь угнетает 24,25-(ОН)₂-витамин D, образующийся в почках (см. разд. 24).

Биологические эффекты паратирина (подробно см. разд. 24):

1. Действие на костную ткань — *активация функции остеокластов*.

2. Действие на почки — *угнетение реабсорбции фосфата*.

3. Активация превращения в почках витамина D в его *гормональную форму* — 1,25-(ОН)₂-витамин D.

Следствием всех указанных эффектов является увеличение концентрации ионов кальция в плазме крови.

33.52. Каковы причины и чем проявляется гипопаратиреоз?

Причины гипопаратиреоза — гипофункции паращитовидных желез:

1) случайное повреждение или удаление паращитовидных желез при операциях на щитовидной железе;

2) повреждение паращитовидных желез при лечении радиоактивным иодом болезней щитовидной железы;

3) аутоиммунные повреждения паращитовидных желез;

4) врожденное недоразвитие паращитовидных желез;

5) нечувствительность клеток-мишеней к действию паратирина — *псевдогипопаратиреоз*.

Основным проявлением гипопаратиреоза является *гипокальциемия*. Она обуславливает развитие *паратиреопривной тетании*, которая проявляется резким повышением нервно-мышечной возбудимости, множественными фибриллярными сокращениями мышц всего тела. Затем присоединяются приступы клонических судорог, переходящих в тонические. Судорожные сокращения могут распространяться и на внутренние органы (пилороспазм, ларингоспазм). Во время одного из таких приступов наступает смерть.

При хроническом гипопаратиреозе у животных развивается клиническая картина *паратиреопривной кахексии*. Она характеризуется исхуданием, анорексией, повышенной нервно-мышечной возбудимостью, диспепсией и разнообразными трофическими нарушениями.

33.53. Каковы причины и чем проявляется гиперпаратиреоз?

Причины гиперпаратиреоза — гиперфункции паращитовидных желез:

1) опухоль — аденома паращитовидной железы;

2) гиперфункция паращитовидных желез, обусловленная уменьшением чувствительности их эндокринных клеток к ионам кальция, — нарушение регуляции по принципу отрицательной обратной связи.

Гиперпаратиреоз проявляется двумя группами связанных между собой изменений.

I. Нарушения костной ткани — генерализованная фиброзная остеодистрофия. Обусловлена повышением активности остеокластов и

подавлением функции остеобластов. Проявляется болью в костях и суставах, размягчением костей, резкой деформацией скелета. Развивается деминерализация костной ткани (остеомалация), обуславливающая повышение содержания ионов кальция в плазме крови — гиперкальциемию.

II. Гиперкальциемия. С ней связаны:

- а) кальцификация мягких тканей (почек, сосудов, легких). В тяжелых случаях развивается почечная недостаточность;
- б) образование кальциевых камней в почках;
- в) нарушение возбудимости нервной системы и мышц — мышечная слабость, депрессия, нарушения памяти;
- г) артериальная гипертензия;
- д) усиление желудочной секреции.

33.54. Как осуществляется регуляция образования и секреции мужских половых гормонов? Назовите их основные биологические эффекты.

Эндокринные клетки семенников (интерстициальные клетки, или клетки Лейдига) синтезируют и секретируют мужские половые гормоны — андрогены, среди которых основным является *тестостерон*.

Регуляция образования андрогенов осуществляется с помощью системы гипоталамус–аденогипофиз по схеме: гипоталамус → гонадолиберин → аденогипофиз → лютеинизирующий гормон → интерстициальные клетки семенников → тестостерон → клетки Сертоли семенников → ингибин → торможение функциональной активности соответствующих образований гипоталамуса и аденогипофиза → уменьшение образования гонадолиберина и лютеинизирующего гормона → уменьшение синтеза и секреции андрогенов → активация гипоталамуса и т.д.

Основные биологические эффекты тестостерона:

1. Эмбриональная дифференцировка. Андрогены обеспечивают дифференцировку половых желез и половых органов в период эмбрионального развития. Образуюсь под влиянием хорионического гонадотропина (в период между 6 и 16 неделями), тестостерон активизирует формирование мужских половых органов из вольфова протока, уrogenитального синуса и холмика, одновременно угнетая развитие женских половых органов.

Кроме того, андрогены обеспечивают дифференцировку структур центральной нервной системы по “мужскому типу”, определяя в дальнейшем мужской тип полового поведения.

2. Половое созревание и развитие вторичных половых признаков у особей мужского пола. Поскольку андрогены стимулируют дея-

тельность сальных желез, то в пубертатном периоде кожа становится жирной, часто происходит инфицирование сальных желез — появляются угри.

3. Регуляция сперматогенеза. Тестостерон активирует деятельность миеоэпителиальных клеток семенников (клеток Сертоли) и эпителиальных клеток протоков, в свою очередь осуществляющих влияние на интенсивность деления половых клеток и их созревание. Такое действие тестостерона не связано с поступлением его в кровь, а является местным.

4. Регуляция полового поведения. Андрогены имеют отношение к формированию полового влечения (либидо) и способности к копуляции. Это связано с тем, что тестостерон влияет на преоптическую зону гипоталамуса (центр полового поведения) и облегчает спинномозговые рефлексы, важные для копуляции. Временная недостаточность андрогенов в период половой дифференцировки и развития мозга приводит к формированию в последующем гомосексуальной ориентации.

5. Анаболическое действие. Тестостерон активирует процессы белкового синтеза. Это отражается во влиянии андрогенов на рост скелета и мышц (усиление роста костей в длину, увеличение мышечной массы).

33.55. Каковы причины и основные проявления мужского гипогонадизма?

Мужской гипогонадизм — это гормональная недостаточность мужских половых желез. Его причинами могут быть:

I. Центральные (дисрегуляторные) нарушения — уменьшение образования гонадолиберина в гипоталамусе, лютеинизирующего гормона в аденогипофизе. Это может быть связано с поражением указанных структур, а также с гиперфункцией эпифиза, при которой увеличение образования мелатонина сопровождается угнетением синтеза гонадотропных гормонов.

II. Собственно железистые нарушения:

- а) кастрация — удаление семенников;
- б) фиброз яичек после некоторых вирусных инфекционных заболеваний, осложненных орхитом (например, эпидемического паротита);
- в) нарушения развития яичек.

После утраты яичек развивается комплекс нарушений под названием *евнухизм*. Гипофункцию яичек при их сохранении обозначают термином *евнухоидизм*.

III. Периферические нарушения:

- а) уменьшение чувствительности клеток-мишеней к действию андрогенов;
- б) увеличенное связывание тестостерона с белками плазмы крови;

в) усиленное разрушение андрогенов в печени.

Проявления мужского гипогонадизма зависят от того, в какой период онтогенеза он развивается.

Гипогонадизм до периода полового созревания может проявляться:

- *синдромом тестикулярной феминизации* (наследственно обусловленным мужским псевдогермафродитизмом). Этот синдром обусловлен нарушениями дифференцировки половой системы по мужскому типу в период эмбриогенеза;

- слабо выраженными вторичными половыми признаками;

- угнетением сперматогенеза;

- отсутствием полового влечения;

- нарушением окостенения эпифизарных хрящей при сохраненном влиянии СТГ — развивается *евнухоидный*, или *гипогонадный, гигантизм*;

- слабым развитием скелетной мускулатуры (отсутствие анаболических эффектов андрогенов).

Гипогонадизм после завершения полового созревания характерен, в частности, для процесса старения. Он проявляется:

- некоторым уменьшением выраженности вторичных половых признаков;

- нарушениями сперматогенеза;

- развитием импотенции;

- анаболическими нарушениями — уменьшением массы скелетных мышц и работоспособности.

33.56. Каковы причины и основные проявления мужского гипергонадизма?

Мужской гипергонадизм может развиваться в детском возрасте до периода полового созревания и у взрослых.

У детей гипергонадизм чаще всего связан с опухолями и воспалительными процессами в гипоталамусе, а также гипофункцией эпифиза. Все эти причины вызывают увеличение продукции гонадотропных гормонов и, как следствие, андрогенов. Клинически такой гипергонадизм проявляется преждевременным половым созреванием.

Причиной гиперфункции половых желез у взрослых является добро- и злокачественные опухоли, растущие из интерстициальных клеток. При этом выраженных клинических признаков, связанных с гиперандрогемией, нет. В случае злокачественных новообразований характерным является отсутствие кахексии, сохранение мышечной массы и силы мышц.

33.57. Какие гормоны относятся к женским половым? Как осуществляется регуляция их образования и секреции?

Местом синтеза женских половых гормонов являются яичники. Здесь образуется три группы гормонов.

I. Эстрогены: эстрадиол, эстрон, эстриол. Продуцируются эпителиальными клетками фолликулов.

II. Прогестины, среди которых основным является прогестерон. Образуется клетками желтого тела.

III. Минорные гормоны: ингибин (угнетает образование ФСГ в аденогипофизе) и релаксин (размягчает тазовое сочленение, тазовые связки, шейку матки, расслабляет гладкие мышцы матки).

В регуляции образования и секреции женских половых гормонов решающее значение принадлежит системе гипоталамус–аденогипофиз–яичники и механизмам положительной и отрицательной обратной связи.

В предовуляторный период под действием ФСГ усиливается образование и секреция эстрогенов, которые по принципу положительной обратной связи стимулируют образование гонадолиберина в гипоталамусе и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в аденогипофизе (обеспечивают “пик ЛГ”). Последний вызывает повышение секреторной активности клеток, продуцирующих прогестины.

В послеовуляторный период эстрогены и прогестины по принципу отрицательной обратной связи подавляют образование гонадолиберина и гонадотропных гормонов аденогипофиза, что ведет в итоге к уменьшению секреции и самих женских половых гормонов.

33.58. Назовите основные биологические эффекты женских половых гормонов.

I. Половое созревание и развитие вторичных половых признаков у особей женского пола. Эти эффекты обусловлены эстрогенами, секреция которых начинает возрастать в период полового созревания.

II. Обеспечение циклических изменений в организме женщины — подготовка половых органов к оплодотворению и имплантации яйцеклетки. Это осуществляется благодаря участию женских половых гормонов вместе с ФСГ и ЛГ в гормональном контроле овуляции и менструального цикла.

III. Обеспечение беременности, родов и лактации. Так, эстрогены вызывают быстрый рост мышц матки, стимулируют рост системы протоков молочных желез. Прогестины блокируют сократительную активность беременной матки, стимулируют рост железистого эпителия молочных желез. С уменьшением выработки прогестина плацентой связывают наступление родов.

IV. Экстрагенитальные эффекты. Эстрогены оказывают влияние на:

- костную ткань, обеспечивая условия для своевременного окостенения эпифизарных хрящей;
- печень, активируя синтез целого ряда белков (транспортных белков, факторов свертывания, ангиотензиногена, липопротеидов высокой плотности);
- кровеносные сосуды, регулируя процессы ангиогенеза, сосудистый тонус.

С действием прогестинов связывают увеличение базальной температуры тела в послеовуляторный период.

33.59. Каковы причины и основные проявления женского гипогонадизма?

Выделяют следующие группы причин женского гипогонадизма.

I. Центральные (дисрегуляторные) нарушения. Могут быть обусловлены психогенными факторами, поражениями гипоталамуса (дефицит гонадолиберина), гипофункцией аденогипофиза (дефицит ФСГ и ЛГ), гиперфункцией эпифиза (уменьшение образования гонадотропных гормонов при увеличении синтеза мелатонина).

II. Собственно железистые нарушения:

- а) наследственно обусловленная аплазия яичников;
- б) дегенерация яичников (воспалительная, кистозная);
- в) аутоиммунное повреждение женских половых желез;
- г) хирургическое удаление яичников.

III. Периферические расстройства:

- а) уменьшение чувствительности клеток-мишеней к действию женских половых гормонов;
- б) повышенное связывание их белками плазмы крови;
- в) усиленное разрушение женских половых гормонов в печени.

Клинические проявления гипофункции половых желез зависят от времени наступления гипогонадизма.

Если он развивается до наступления полового созревания, то формируется комплекс нарушений под названием *овариальный евнухоидизм*: слабое развитие вторичных половых признаков, первичная аменорея, высокий рост.

Развитие гипогонадизма в детородном возрасте сопровождается нарушениями циклических процессов в организме женщины (расстройства менструального цикла), бесплодием, преждевременным климаксом.

После менопаузы развиваются климактерические изменения — нестабильность сосудистого тонуса, остеопороз и др.

33.60. Каковы причины и основные проявления женского гипергонадизма?

В основе женского гипергонадизма, при котором увеличивается секреция женских половых гормонов, могут лежать центральные (дисрегуляторные) нарушения и собственно железистые причины.

Центральные нарушения, обусловленные увеличением секреции гонадолиберина и гонадотропных гормонов, могут проявляться развитием *синдрома преждевременного полового созревания* и *синдрома мнимой беременности*.

Для первого характерны раннее появление вторичных половых признаков, раннее начало менструаций и появление вероятности забеременеть (в возрасте 7–8 лет). Второй синдром проявляется аменореей и всеми внешними признаками беременности. При этом имеет место повышенная продукция пролактина клетками аденогипофиза.

К **собственно железистым причинам** женского гипергонадизма относятся кистозные процессы и гормонпродуцирующие опухоли яичников. При этом развивается гипертрофия эндометрия, нарушается менструальный цикл, возобновляются маточные кровотечения в менопаузе.

33.61. В чем сущность эндокринной функции эпифиза? Чем могут проявляться ее нарушения?

Пинеалоциты (эндокринные клетки эпифиза) продуцируют гормон *мелатонин* — производное аминокислоты триптофана. Уровень его секреции зависит от освещенности сетчатки глаза, информация от которой через сложные проводящие пути, включая гипоталамус и спинной мозг, поступает в эпифиз. В светлое время суток секреция мелатонина тормозится, в темноте, наоборот, возрастает. Так, у человека в ночное время (с 23 ч до 7 ч) освобождается 70% общего суточного количества мелатонина. С секрецией мелатонина связывают функцию эпифиза, обозначаемую как *“биологические часы”*.

Среди известных в настоящее время биологических эффектов мелатонина — угнетение образования и секреции гонадотропных гормонов аденогипофизом, уменьшение продукции ТТГ, АКТГ и СТГ.

Патология эпифиза мало изучена. Известно, что при увеличении продукции мелатонина происходит задержка полового развития, а при уменьшении его секреции, наоборот, преждевременное половое созревание.

33.62. Какими изменениями в организме могут проявляться нарушения эндокринной функции поджелудочной железы?

Эндокринной функцией обладают клетки островков поджелудочной железы, продуцирующие инсулин (бета-клетки) и глюкагон (альфа-клетки).

Уменьшение синтеза и секреции инсулина приводит к развитию сахарного диабета (см. разд. 20).

Увеличение образования *инсулина* — гиперинсулинизм наблюдается при инсулинпродуцирующих опухолях, исходящих из бета-клеток панкреатических островков; спонтанной идиопатической гипогликемии у детей; в начальных стадиях сахарного диабета; при ожирении, демпинг-синдроме (состоянии после резекции желудка), ряде эндокринных заболеваний (акромегалия, тиреотоксикоз, болезнь Иценко-Кушинга).

Основные проявления гиперинсулинизма обусловлены гипогликемическим, анаболическим и митогенным механизмами действия инсулина (см. разд. 20) и включают развитие синдрома гипогликемии (вплоть до гипогликемической комы), ожирения, склеротических поражений кровеносных сосудов.

Второй по важности гормон поджелудочной железы — *глюкагон* обладает гипергликемическим и липолитическим действием, стимулирует секрецию инсулина.

Увеличение секреции глюкагона наблюдается при опухоли альфа-клеток островков поджелудочной железы (глюкагономе) и проявляется развитием вторичного сахарного диабета (см. разд. 20).

Описаны синдромы недостаточности глюкагона. Они выражаются спонтанной гипогликемией, которая наблюдается у детей.

34. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

34.1. Как классифицируют нарушения деятельности нервной системы?

I. По анатомическому принципу выделяют:

- 1) нарушения *периферической нервной системы*;
- 2) нарушения *центральной нервной системы*, в том числе расстройства функции спинного мозга, продолговатого, среднего и т.д.

II. По происхождению выделяют *наследственно обусловленные* и *приобретенные* нарушения нервной системы. Приобретенные могут быть первичными и вторичными.

Первичные расстройства возникают при непосредственном действии на нервную систему патогенных факторов: физических (травма, радиация, термические воздействия), химических (токсины, яды), биологических (вирусы, бактерии), социальных (слово). *Вторичные расстройства* обусловлены прежде всего нарушениями гомеостаза (гипоксия, гипогликемия, ацидоз и т.п.), иммунными факторами (аутоаллергические реакции), расстройствами мозгового кровообращения.

III. Клеточный принцип предусматривает следующие виды нарушений функций нейронов:

- 1) нарушения *электрофизиологических процессов*;
- 2) расстройства *нейрохимических (медиаторных) процессов*;
- 3) нарушения *аксоплазматического транспорта*.

IV. В зависимости от вида нарушенных функций выделяют следующие расстройства деятельности нервной системы:

- 1) нарушения *сенсорных функций (чувствительности)*;
- 2) нарушения *эффекторных функций: двигательной, вегетативной, трофической*;
- 3) нарушения *интегративных функций*.

34.2. Какие выделяют виды нарушений соматовисцеральной чувствительности?

Понятие соматовисцеральной чувствительности включает *чувствительность кожи* (тактильную, температурную, болевую), *глубокую чувствительность (проприорецепцию)* и *болевую чувствительность* всего тела (*ноцицепцию*).

Различают следующие виды нарушений соматовисцеральной чувствительности:

- 1) *гиперестезия* — повышение чувствительности;
- 2) *гипестезия* — уменьшение чувствительности;

3) анестезия — отсутствие чувствительности.

34.3. Какие проводящие пути обеспечивают поступление информации о разных видах чувствительности от периферических рецепторов в центральную нервную систему?

1. Лемнисковый путь (рис. 159). Проводит все виды глубокой (проприоцептивной) чувствительности, а также тактильную чувствительность от специализированных механорецепторов кожи (сложная тактильная чувствительность). Состоит из трех нейронов.

Первые нейроны (I) — псевдоуниполярные клетки спинномозговых ганглиев. Аксоны этих клеток входят через задние корешки в спинной мозг и поднимаются вверх в составе задних канатиков, образуя пучки Голля и Бурдаха.

Тела *вторых нейронов (II)* находятся в продолговатом мозге (n.gracilis и n.cuneatus). Их аксоны переходят на противоположную сторону, перекрещиваясь с аксонами контрлатеральных нейронов, и образуют медиальную петлю (lemniscus medialis).

Тела *третьих нейронов (III)* находятся в таламусе. Их аксоны направляются в кору головного мозга, в соответствующие сенсорные зоны.

2. Антеро-латеральный путь (неоспиноталамический тракт) (рис. 160). Проводит температурную, простейшие виды тактильной (от

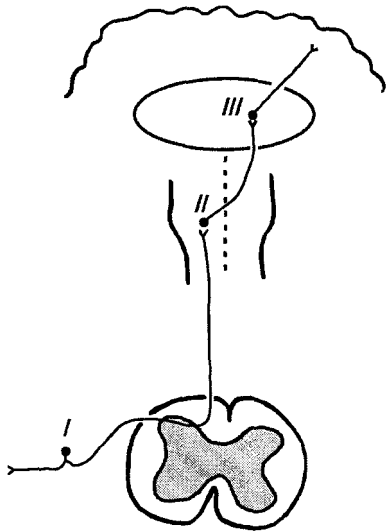


Рис.159. Схема лемнискового пути

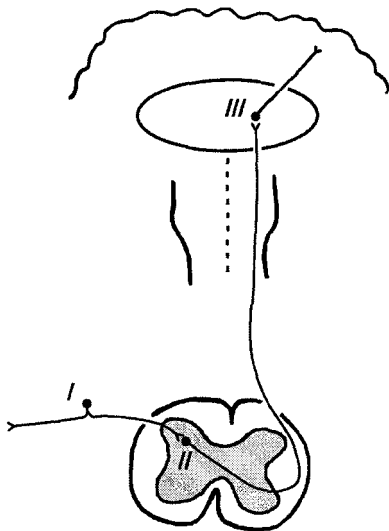


Рис.160. Схема антеро-латерального пути

механочувствительных свободных нервных окончаний) и кожную болевую (ранняя боль) чувствительность.

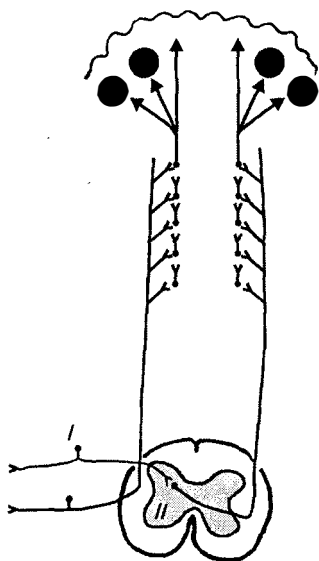


Рис.161. Схема экстралемнискового пути

Первые нейроны (I) являются клетками спинномозговых ганглиев. *Тела вторых (II)* нейронов находятся в задних рогах спинного мозга. Их аксоны посегментарно переходят на противоположную сторону спинного мозга, перекрещиваются и в составе боковых канатиков поднимаются в таламус, где находятся тела *третьих нейронов (III)*, посылающие свои отростки в сенсорные зоны коры головного мозга.

3. Экстралемнисковый путь (рис. 161). Проводит болевую чувствительность (позднюю боль, глубокую и висцеральную боль). В отличие от двух предыдущих, является многонейронным и филогенетически более древним.

Тела *первых нейронов (I)* находятся в спинномозговых ганглиях, а *вторых (II)* — в задних рогах спинного мозга. Аксоны последних частично переходят на другую сторону, а частично с этой же стороны идут вверх в составе боковых канатиков,

образуя два тракта: *спинноретикулярный* и *палеоспиналоталамический*.

В ретикулярной формации ствола мозга, куда поднимаются аксоны вторых нейронов, происходит многократное переключение на другие нервные клетки. От ретикулярной формации информация поступает в образования лимбической системы (эмоциональные компоненты реакций), центры гипоталамуса (вегетативные компоненты реакций), таламус, кору головного мозга и др.

34.4. Какие механизмы могут лежать в основе нарушений соматовисцеральной чувствительности?

1. *Нарушения рецепции.* При увеличении порога возбуждения рецепторов возникает гипестезия, при уменьшении — гиперестезия.

2. *Повреждение периферических нервов.* При этом выпадают все виды чувствительности в зоне иннервации данного нерва. Как правило, зона выпадения чувствительности меньше зоны иннервации, что объясняется некоторым перекрыванием зон иннервации разных нервов.

3. *Повреждение задних корешков спинного мозга.* Характеризуется

выпадением всех видов чувствительности в зоне соответствующих сегментов.

4. *Повреждения спинного мозга.* При перерезке половины спинного мозга (левой или правой) развивается синдром Броун-Секара (см. вопр. 34.5). Полная перерезка спинного мозга сопровождается исчезновением всех видов чувствительности с обеих сторон ниже уровня перерезки.

5. *Нарушения функции подкорковых структур,* принимающих участие в осуществлении сенсорных функций. Наибольшее значение имеет поражение ядер таламуса.

6. *Поражения сенсорных зон коры головного мозга.* Нарушения нейронов постцентральной извилины приводят к расстройствам сложной тактильной и проприоцептивной чувствительности на противоположной стороне тела. Повреждение теменной доли вызывает развитие комплекса нарушений под названием **а м о р ф о с и н т е з**.

У человека (правши) аморфосинтез проявляется после удаления коры правого полушария большого мозга. При этом теряется представление о пространственном расположении частей тела на противоположной стороне. Человек не может надеть одежду или привести ее в порядок на левой половине, не может побрить левую половину лица или причесать волосы на левой стороне.

Если же поражена теменная доля с левой стороны, то к аморфосинтезу присоединяется **а г н о з и я** — неспособность узнавать части тела, предметы, их изображение и расположение в пространстве.

34.5. Когда возникает синдром Броун-Секара? Чем он проявляется?

Синдром Броун-Секара развивается после перерезания половины спинного мозга (левой или правой). Характеризуется диссоциацией расстройств чувствительности. Так, ниже уровня перерезания с его стороны выпадают проприоцептивная и сложные виды тактильной чувствительности (повреждается лемнисковый путь до его перекреста), а с противоположной стороны — температурная, простая тактильная и частично болевая чувствительность (повреждается антеролатеральный путь после перекреста).

34.6. Что такое боль? Чем она отличается от других видов чувствительности?

Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное ощущение, связанное с угрозой или самим повреждением тканей.

Особенности боли как вида чувствительности:

1. Боль дает мало информации об окружающем мире, зато ин-

формирует об опасности, которая может возникнуть или уже возникла вследствие действия повреждающих факторов — *защитная функция боли*.

2. В отличие от других видов чувствительности к боли не развивается адаптация. В связи с этим боль может быть причиной страданий больного.

3. Боль сопровождается сложными эмоциональными, вегетативными и двигательными реакциями.

4. Боль может быть патогенетическим механизмом развития генерализованных патологических процессов, в частности шока.

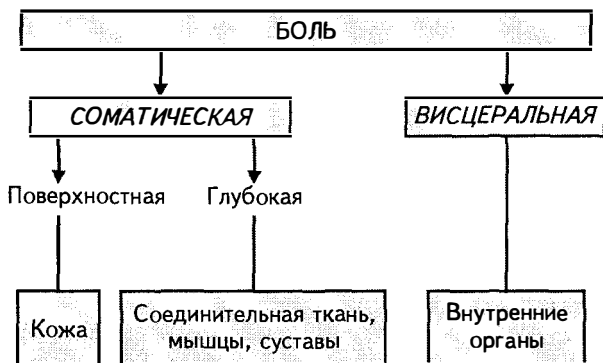


Рис.162. Классификация боли по механизмам развития

34.7. Как классифицируют боль?

I. По клинической характеристике (субъективным ощущениям) боль может быть острой и тупой, локализованной и диффузной, иметь характер пощипывания, покалывания, жара и т.п.

II. В зависимости от длительности болевых ощущений боль может быть *острой* и *хронической*. Острая боль быстро проходит после прекращения действия болевых стимулов, хроническая является длительной, причиняющей страдания больному.

III. По значению для организма боль может быть *физиологической* и *патологической*. Физиологическая боль имеет защитное значение. Она сигнализирует о повреждении или его возможности, способствует включению определенных поведенческих реакций, направленных на устранение повреждения, ограничивает функции пораженного органа. Патологическая боль не несет сигнальной функции, она становится механизмом нарушения жизнедеятельности, в том числе и мозга, приводит к расстройствам функции разных органов и систем.

IV. По механизмам развития различают *соматическую* и *висцеральную* боль. Соматическую боль подразделяют на *поверхностную* и *глубокую* (рис. 162).

34.8. Что такое соматическая поверхностная боль? На какие виды ее подразделяют?

Соматическая поверхностная боль — это боль, возникающая в коже. Различают два ее вида: *раннюю* и *позднюю* боль.

Если нанести сильную механическую травму, то сразу же возникает острая, резкая, хорошо локализованная боль, которая быстро проходит после завершения действия патогенного фактора — это так называемая ранняя боль.

Через определенное время (0,5–1 с) возникает поздняя боль. Это тупая, ноющая, диффузная боль. Она продолжается еще некоторое время после прекращения действия патогенного фактора.

34.9. Дайте сравнительную характеристику ранней и поздней боли.

Ранняя боль	Поздняя боль
Возникает сразу	Возникает через 0,5–1 с
Острая, резкая	Тупая, ноющая
Четко локализованная	Диффузная
Быстро исчезает после окончания действия патогенного фактора	Исчезает постепенно
Низкий порог болевого ощущения	Высокий порог
Степень боли возрастает с увеличением интенсивности повреждения (градуальность болевого ощущения)	Отсутствие градуальности — закон “все или ничего”
Проводится миелинизированными волокнами A_{δ} со скоростью 10–25 м/с	Проводится немиелинизированными волокнами C со скоростью 0,5–1 м/с
Проводится антеро-латеральной системой	Экстралемнисковой системой
Формируется в сенсорных центрах коры большого мозга	В таламических сенсорных центрах
Вегетативным компонентом является возбуждение симпатической нервной системы	Возбуждение парасимпатической нервной системы
Является средством предупреждения о повреждении	Является средством напоминания о повреждении
Имеет защитное значение — включает защитные рефлексы и реакции	Играет патогенную роль — вызывает аффективные (эмоциональные) реакции, общее недомогание, болезненное состояние
Является эпикритической (эволюционно более молодой)	Является протопатической (эволюционно более древней)

34.10. Что такое соматическая глубокая боль? Приведите примеры.

Соматическая глубокая боль — это боль, возникающая в глубоких тканях. К ней относятся головная, зубная боль, боль в мышцах и суставах.

Имеет много общего с поздней соматической поверхностной болью. Она часто тупая, не имеет четкой локализации, сопровождается аффективными (общее недомогание, болезненное состояние) и вегетативными (тошнота, потоотделение, уменьшение артериального давления) реакциями. Подробно см. характеристику поздней боли (вопр. 34.9).

34.11. Что такое висцеральная боль? Чем она характеризуется?

Висцеральная боль — это боль, возникающая во внутренних органах.

Ее источниками могут быть париетальная брюшина и корень брыжейки, париетальная плевра и перикард, мышечные органы (сердце, артерии, полые органы). Развитие боли в гладкомышечных полых органах может быть связано как с быстрым и резким их растяжением, так и с *сильным сокращением (спазмом) гладких мышц*, вследствие чего нарушается кровоснабжение и возникает ишемия. Приступы такой боли получили название *колик*.

Для висцеральной боли характерны:

1) *аффективные реакции* (угнетенное эмоциональное состояние, общее недомогание, состояние болезни);

2) *вегетативные реакции* — тошнота, потоотделение, падение артериального давления;

3) *рефлекторное сокращение скелетных мышц* (напряжение мышц брюшной стенки, вынужденная поза и др.).

34.12. Какие виды боли выделяют в зависимости от ее локализации?

1. **Местная боль** — локализуется в месте действия раздражителя, в участке развития патологического процесса.

2. **Проецируемая боль** — место, на которое действует болевой раздражитель, не совпадает с тем, где боль ощущается. Например, при повреждении межпозвоночных дисков происходит сдавление спинномозговых нервов. При этом болит тот участок, который иннервируется ущемленным нервом, т.е. имеет место проекция боли на участки, получающие иннервацию от поврежденного нерва.

3. **Отраженная (иррадиирующая, рефлекторная) боль**. Болевое

ощущение, возникающее вследствие воздействия на внутренние органы, часто локализуется не в данном органе (или не только в нем), а в отдаленных поверхностных участках кожи.

Боль всегда отражается на участки периферии, иннервируемые тем же сегментом спинного мозга, что и пораженный внутренний орган. Если речь идет о поверхности кожи, то боль отражается на определенном дерматоме. Поскольку органы получают иннервацию более, чем от одного спинномозгового сегмента, то боль отражается на нескольких дерматомах. Вместе они представляют собой *зону Гед* для данного органа.

34.13. Назовите возможные причины боли.

Боль вызывают болевые стимулы — факторы, обуславливающие сильное раздражение или повреждение ткани. К ним относятся:

1) *механические* болевые стимулы;

2) *термические* болевые стимулы (температура выше 45°C);

3) *химические* болевые стимулы — ацетилхолин, серотонин, гистамин, кинины, простагландины E_2 , субстанция P, ионы H^+ (при $\text{pH} < 6$), ионы K^+ (при концентрации свыше 20 ммоль/л);

4) *повреждение нервных проводников*.



34.14. Какие существуют теории механизмов боли?

I. Теория интенсивности. Ее сторонники считают, что в организме отсутствуют специальные болевые рецепторы. Боль возникает в том случае, когда низкопороговые механо- и терморецепторы стимулируются с интенсивностью, превышающей определенный уровень. Если фактор действует с низкой или средней интенсивностью, то возникает тактильное или температурное ощущение, если же интенсивность высокая, — то чувство боли.



Рис.163. Причиной боли может быть механическое воздействие

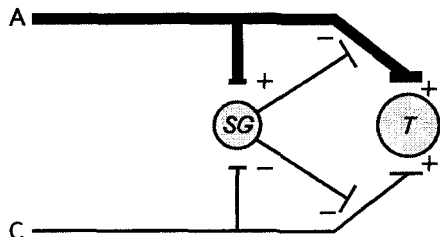


Рис.164. Схема, иллюстрирующая "воротный" механизм боли (по Мелзаку и Уоллу):

A — толстые миелинизированные; C — тонкие немиелинизированные волокна; SG — желатинозная субстанция; T — нейроны задних рогов спинного мозга

II. Теория распределения импульсов. Ее сущность состоит в том, что болевой стимул вызывает особый ход нервных импульсов, отличающийся от распространения разрядов, возникающих при действии неповреждающих факторов.

В этом ряду стоит "*воротная теория*" боли (Мелзак, Уолл), придающая большое значение в формировании болевых ощущений желатинозной субстанции спинного мозга (substantia gelatinosa, SG; рис. 164).

Нейроны SG осуществляют пресинаптическое торможение, блокируя прохождение импульсов в нейроны задних рогов спинного мозга по толстым и тонким нервным волокнам. Если нейроны SG возбуждаются, происходит пресинаптическое торможение — "ворота" закрыты. Если нейроны SG сами заторможены, то пресинаптическое торможение снимается — "ворота" открыты.

Интенсивная стимуляция толстых миелинизированных нервных волокон вызывает возбуждение нейронов SG — "ворота" закрываются, и проведение импульсов в спинной мозг уменьшается.

При интенсивном возбуждении тонких немиелинизированных волокон, проводящих боль, происходит торможение нейронов SG, снимается пресинаптическое торможение и облегчается поступление импульсов в задние рога спинного мозга.

III. Теория специфичности. Предусматривает существование специфических болевых рецепторов — *ноцицепторов*. Они отвечают только на интенсивные стимулы и таким образом принимают участие в формировании болевых ощущений.

Выделяют следующие виды ноцицепторов:

- механочувствительные ноцицепторы (находятся в коже, скелетных мышцах);
- термочувствительные ноцицепторы — возбуждаются при температуре выше 45°C (рецепторы горячего);
- полимодальные ноцицепторы — возбуждаются как механическими, так и температурными болевыми стимулами;
- хемочувствительные ноцицепторы — возбуждаются химическими болевыми стимулами;

— висцеральные ноцицепторы — возбуждаются растяжением стенки гладкомышечных органов или спастическим сокращением.

34.15. Что такое хроническая боль? Назовите ее клинические формы.

Хронической называют сильную, продолжительную, истощающую боль, причиняющую страдания больному.

Выделяют следующие формы хронической боли.

1. *Невралгия* — болевой синдром, связанный с нарушениями функции периферического нерва при вирусных инфекциях, авитаминозах, нарушениях кровообращения, расстройствах обмена веществ (сахарный диабет). Особенно тяжелой является невралгия тройничного нерва, проявляющаяся приступами настолько сильной боли, что больные не в состоянии принимать пищу и разговаривать. Возникновение такой боли провоцируется действием очень слабых раздражителей, например, прикосанием к углу рта.

2. *Каузалгия* — сильная жгучая боль, возникающая при повреждении крупных соматических нервов (неполное перерезание нерва). У больного возникает ощущение, как будто бы на кожу льют кипяток или прикладывают руку к раскаленным предметам, или держат ее в огне. Даже легкое прикосновение к коже, иннервируемой поврежденным нервом, вызывает непереносимую боль. Кроме того, боль провоцируется неожиданными зрительными и слуховыми раздражителями.

3. *Фантомная боль*. Возникает после ампутации конечностей — “болит” конечность, которой уже нет. При этом боль очень сильная и часто непереносимая.

4. *Таламическая боль* — тяжелая спонтанная боль во всей половине тела с гиперпатией (субъективным впечатлением повышенной чувствительности). Развивается при поражениях ядер таламуса.

34.16. Какие механизмы могут лежать в основе формирования хронической боли?

I. Периферические механизмы:

а) химическое раздражение и увеличение чувствительности болевых рецепторов (сенситизация ноцицепторов);

б) сдавление нервов (например, смещение позвоночных дисков → сдавление корешков → болевая импульсация);

в) регенерация нервов (образование утолщений — *невром*);

г) демиелинизация нервов (является ведущим механизмом развития невралгии).

II. Периферически-центральные механизмы:

а) патологические рефлексy;

б) нарушения баланса афферентных входов (см. “воротные” механизмы боли, вопр. 34.14);

в) уменьшение тормозящего влияния ретикулярной формации на “воротный” механизм боли;

г) денервационная гиперчувствительность.

III. Центральные механизмы:

а) генерация патологически усиленного возбуждения;

б) снятие тормозящего влияния коры головного мозга на таламические ядра;

в) деафферентация нейронов;

г) изменения качества болевых ощущений.

34.17. Какими общими реакциями организма сопровождается боль?

I. *Эмоциональные реакции.* Боль, как правило, сопровождается отрицательными эмоциями: депрессией, апатией, общим недомоганием, болезненным состоянием.

II. *Вегетативные реакции.* Острая боль сопровождается активацией симпатoadреналовой системы, что проявляется тахикардией, повышением артериального давления, гипергликемией и гиперлипидемией. Длительная боль, в том числе и висцеральная, вызывает активацию парасимпатической нервной системы, признаками чего является брадикардия, усиленное потоотделение, падение артериального давления.

III. *Двигательные реакции.* Боль часто сопровождается рефлекторным сокращением скелетных мышц (напряжение мышц брюшной стенки при висцеральной боли — симптом острого живота; характерная поза при коликах).

IV. *Эмоционально-болевой стресс.* Боль и сопровождающие ее механизмы являются причиной развития стресса (см. разд. 33).

V. *Болевой шок.* Боль является важным патогенетическим механизмом развития разных видов шока. Среди них травматический, ожоговый, кардиогенный, панкреатический шок (см. разд. 12).

34.18. Что такое антиноцицептивные механизмы? Чем они представлены?

Антиноцицептивными, или анальгезивными, называют естественные механизмы, ограничивающие болевые ощущения. Они угнетают проведение болевых сигналов на всех уровнях нервной системы, участвующих в формировании чувства боли.

Выделяют нейрофизиологические и нейрохимические антиноцицептивные механизмы.

Нейрофизиологические механизмы связаны с группами нейронов, электрическая стимуляция которых вызывает угнетение или полное выключение деятельности разных уровней афферентных систем, передающих ноцицептивную информацию в высшие отделы мозга.

Нейрохимические механизмы связаны с анальгезивным действием химических веществ — нейромодуляторов. К ним относятся:

а) эндогенные опиоидные пептиды (опиаты) — энкефалины, эндорфины, динорфины, дерморфины;

б) нейропептиды, обладающие выраженным действием на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и внутренних органов — церулеин, ксенопсин, физалемин и др.;

в) нейропептиды гипоталамуса — вазопрессин, окситоцин, соматостатин, нейротензин.

Благодаря взаимодействию нейрофизиологических и нейрохимических механизмов в организме функционируют 4 антиноцицептивные (анальгезивные) системы.

I. Нейронная опиатная анальгезивная система. Ее образуют энкефалинергические нейроны трех уровней: спинного, продолговатого и среднего мозга.

II. Гормональная опиатная анальгезивная система. Состоит из пяти уровней: спинной мозг, продолговатый мозг, средний мозг, гипоталамус, аденогипофиз. В аденогипофизе высвобождается β -липотропин, из которого образуется β -эндорфин. Последний поступает в кровь, достигает нервных структур и тормозит ноцицептивные нейроны спинного мозга и таламуса.

III. Нейронная неопиатная анальгезивная система. Представлена моноаминергическими структурами ствола мозга: серотонинергическими, норадренергическими, дофаминергическими. Эти структуры находятся в ядрах шва, голубом пятне, центральном сером веществе.

IV. Гормональная неопиатная анальгезивная система. Активируется при стресс-реакции. Важным ее элементом является вазопрессин, выделяемый клетками гипоталамуса в нейрогипофиз, кровь, спинномозговую жидкость, а также непосредственно в разные структуры мозга: таламус, гипокамп, мозжечок, миндалевидное тело, черную субстанцию, ретикулярную формацию.

34.19. Назовите основные принципы и методы обезболивания.

Основные принципы лечения боли:

1. Уменьшение болевой афферентации:

а) уменьшение возбуждения рецепторов (иммобилизация конечностей, расслабление мышц);

б) увеличение порога болевой чувствительности (угнетение образования простагландинов, подавление активности симпатoadреналовой системы);

в) нарушение проведения импульсов от рецепторов по нервным проводникам (принцип анестезии).

2. Модуляция сенсорных входов. При увеличении импульсации по толстым нервным волокнам уменьшается болевая афферентация. Этот принцип лежит в основе физических методов обезбоживания.

3. Активация эндогенных антиноцицептивных систем или имитирование их действия введением фармакологических агонистов (введение наркотических анальгетиков).

4. Угнетение, разрушение или удаление центров патологической болевой импульсации в ЦНС.

5. Устранение психогенной болевой патологической доминанты.

На этих принципах основаны следующие **методы обезбоживания**.

I. *Фармакологические*. Включают применение наркотических и ненаркотических анальгетиков, местноанестезирующих препаратов, антидепрессантов и транквилизаторов.

II. *Физические*. Включают: а) чрезкожную электрическую стимуляцию нервов; б) глубокое прогревание тканей; в) массаж; г) акупунктуру (иглоукалывание).

III. *Нейрохирургические*. Предусматривают удаление или разрушение структур ЦНС, принимающих участие в формировании боли, например, хордотомия — перерезание антеро-латерального тракта.

IV. *Психогенные*: внушение, гипноз, аутогенная тренировка.

34.20. Как можно моделировать нарушения двигательных функций нервной системы в эксперименте?

В экспериментальных исследованиях используют следующие методы нарушений двигательных функций нервной системы:

1) перерезание периферических нервов и передних корешков спинного мозга (воспроизведение периферических параличей);

2) повреждение спинного мозга (воспроизведение спинального шока);

3) перерезание среднего мозга между нижними и верхними борозками четверохолмия (воспроизведение децеребрационной ригидности);

4) удаление мозжечка;

5) перерезание пирамидных путей;

6) повреждение структур экстрапирамидной системы;

7) удаление или электрическая стимуляция двигательных зон коры головного мозга.

34.21. Назовите основные синдромы, характеризующие расстройства двигательной функции нервной системы.

1. Нарушения нервно-мышечной передачи.
2. Периферические параличи и парезы.
3. Центральные параличи.
4. Синдром паркинсонизма.
5. Гиперкинетические синдромы — гиперкинезы.
6. Мозжечковый синдром.
7. Судороги.

34.22. Назовите причины и механизмы развития нарушений нервно-мышечной передачи. Что такое миастения?

Основные *причины* нарушения (блокады) нервно-мышечной передачи:

I. Механическое повреждение нерва. Приводит к нарушению проведения потенциалов действия к нервным терминалям и расстройствам аксоплазматического транспорта.

II. Токсины и яды. Среди них:

- а) ботулинический токсин;
- б) α -бунгаротоксин (змеиный яд);
- в) кураре — экстракт, получаемый из растений родов *Strychnos* и *Chondrodendron*, произрастающих в Южной Америке. Издавна использовался индейцами в качестве яда для стрел;
- г) инсектициды — средства борьбы с насекомыми (хлорофос, дихлофос, карбофос);
- д) фосфорорганические боевые отравляющие вещества (химическое оружие).

III. Фармакологические агенты — миорелаксанты, ингибиторы холинэстеразы.

IV. Наследственные факторы. Являются причиной развития миастении (*Myasthenia gravis*). Это заболевание, которое встречается с частотой 1/20000, проявляется мышечной слабостью и быстрой утомляемостью в связи с блокадой нервно-мышечной передачи. Полагают, что в основе миастении — уменьшение количества ацетилхолиновых рецепторов, возможно обусловленное их аутоиммунным повреждением.

Основные *механизмы нарушений* нервно-мышечной передачи:

1. *Нарушение проведения возбуждения к пресинаптическим нервным окончаниям:*

- а) нарушения анатомической целостности нерва;
- б) нарушение физиологической целостности нерва — блокада проведения импульсов в результате уменьшения амплитуды потенциалов действия или уменьшения возбудимости нервных волокон;

- в) нарушения энергетического обеспечения нервных волокон;
- г) демиелинизация нервов.

2. *Нарушения аксоплазматического транспорта.* Возникают при механическом повреждении нерва, нарушениях микротрубочек, дефиците энергии. В результате развиваются не только расстройства нервно-мышечной передачи, но и нарушения нервной трофики (см. вопр. 34.31).

3. *Нарушения синтеза и депонирования ацетилхолина в нервных терминалях.* Могут быть обусловлены:

- а) дефицитом исходных продуктов синтеза ацетилхолина — ацетил-КоА, холина;
- б) дефицитом или уменьшением активности холин-ацетилтрансферазы;
- в) нарушением образования синаптических везикул;
- г) нарушением транспорта ацетилхолина из аксоплазмы в синаптические везикулы.

4. *Нарушения освобождения ацетилхолина в синаптическую щель.* Этот механизм лежит в основе действия ботулинического токсина.

5. *Нарушения ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической мембраны:*

- а) уменьшение их количества;
- б) обратимая (действие кураре) или необратимая (влияние α -бунгаротоксина) блокада ацетилхолиновых рецепторов;
- в) их инактивация (десенситизация) и нечувствительность постсинаптических рецепторов к ацетилхолину.

6. *Расстройства энергетического обмена.* При этом страдают все процессы, требующие затрат энергии:

- а) проведение потенциалов действия к пресинаптическим терминалям;
- б) синтез и образование в теле нейрона компонентов нервных терминалей;
- в) осуществление аксоплазматического транспорта;
- г) транспорт ацетилхолина из аксоплазмы в синаптические везикулы;
- д) выброс содержимого синаптических везикул в синаптическую щель — экзоцитоз;
- е) новообразование синаптических везикул из пресинаптической мембраны — эндоцитоз;
- ж) захват нервными терминалями продуктов гидролиза ацетилхолина (холина, ацетата).

34.23. Что такое периферические параличи и парезы? Чем они характеризуются?

Паралич — это полная, а парез — частичная потеря произвольных движений. Периферические параличи возникают при повреждении периферических двигательных нервов и при дегенерации α -мотонейронов спинного мозга. Последнее сопровождается развитием *полиомиелита*.

Признаки периферических параличей и парезов:

1) *атония* (*гипотония*) *мышц* — уменьшение их тонуса. Отсюда еще одно название — *вялый паралич*;

2) *арефлексия* (*гипорефлексия*) — отсутствие или ослабление спинномозговых рефлексов, в осуществлении которых принимает участие поврежденный нерв или мотонейрон (разрыв рефлекторной дуги);

3) *атрофия мышц*, обусловленная их гипофункцией.



Рис.165. Для поражения периферических двигательных нервов характерно отсутствие или ослабление спинномозговых рефлексов

34.24. Что такое центральные параличи? Чем они характеризуются?

Центральные параличи возникают при повреждении центральных двигательных нисходящих путей. Наиболее частыми их причинами являются травмы спинного мозга и расстройства мозгового кровообращения (инсульт).

В развитии основных признаков церебральных параличей ведущую роль играет уменьшение тормозных влияний вышерасположенных нервных центров на α -мотонейроны спинного мозга. Этим объясняются следующие характеристики центрального паралича:

1) *гипертония* — увеличение тонуса мышц (*спастический паралич*);

2) *гиперрефлексия* — усиление спинномозговых рефлексов (увеличение их амплитуды и расширение зоны, с которой они вызываются);

3) появление *патологических рефлексов* (рефлекс Бабинского и др.).

34.25. Что такое синдром паркинсонизма? Чем он обусловлен и чем проявляется?

Паркинсонизм относится к группе гиперкинетико-гипертонических синдромов.

В его патогенезе ведущая роль, как считают, принадлежит недостаточности дофаминергических систем головного мозга. Происходит разрушение патологическим процессом черной субстанции, где образуется дофамин.

В норме дофамин из черной субстанции по нигростриарным путям поступает в хвостатое ядро. Там он является тормозным медиатором, угнетающим деятельность нейронов, задерживающих и ограничивающих двигательные акты (торможение торможения).

При разрушении черной субстанции образование дофамина уменьшается, в результате чего увеличивается активность нейронов хвостатого ядра и, следовательно, усиливается торможение двигательных актов — развивается гипокинезия.

Основные проявления паркинсонизма:

1) *гипокинезия* — малая двигательная активность, лицо становится маскообразным, жестикуляция бедной, движения медленными. Ходьба характеризуется мелкими шагами (больной семенит) и отсутствием естественного качания рук;

2) *мышечная ригидность* (гипертонус мышц). Проявляется своеобразным сопротивлением пассивным движениям;

3) *тремор* — дрожания пальцев рук и кистей, а также нижней челюсти.

34.26. Чем могут проявляться гиперкинетические нарушения двигательных функций центральной нервной системы?

Гиперкинетические синдромы — гиперкинезы — развиваются в результате поражений экстрапирамидной системы. К ним относятся:

1. *Хорея* — беспорядочные произвольные движения с выраженным локомоторным эффектом, сопровождающиеся гипотонией мышц (хорея — пляска, или болезнь святого Витта). Этот синдром является прямой противоположностью паркинсонизма. В его основе морфологические изменения в полосатом теле (скорлупе и хвостатом ядре).

2. *Атетоз* — медленные тонические сокращения мышц, внешне похожие на “червеобразные” движения, как правило, локализующиеся в дистальных отделах рук.

3. *Гемибализм* — быстрые размахистые движения рук, напоминающие бросание или толкание мяча.

34.27. Назовите основные проявления двигательных мозжечковых нарушений.

1. *Атаксия* — нарушение координации движений. Различают статико-локомоторную и динамическую атаксию. При первой из них нарушаются в основном стояние и ходьба, при второй — выполнение конечностями разных произвольных движений. Статико-локомоторная атаксия возникает при поражениях червяка, а динамическая — при патологических процессах в коре полушарий мозжечка. К признакам атаксии относят:

а) *асинергию* — нарушение синергизма движений, движения выполняются не одновременно, а последовательно (расщепление движений);

б) *дисметрию* — движения выполняются или в избыточном, или в недостаточном объеме.

2. *Интенционный тремор*. Отсутствует в состоянии покоя, но появляется во время движения руки, когда надо достичь какой-нибудь цели, например, прикоснуться к кончику носа.

3. *Гипотония мышц*. В результате развивается слабость мускулатуры, быстрая утомляемость.

4. *Нистагм* — быстро повторяющиеся движения глазных яблок.

5. *Головокружения*.

6. *Дефекты речи* — скандированная речь.

34.28. Что такое судороги? Какие выделяют их виды?

Судороги — это непроизвольные сокращения скелетных мышц, имеющие характер приступов. Являются особой разновидностью гиперкинезов.

Различают *клонические* и *тонические* судороги. Клонические характеризуются кратковременным сокращением и расслаблением отдельных групп мышц, быстро следующими друг за другом. Для тонических судорог характерны длительные сокращения мышц, создающие эффект “застывания” туловища и конечностей в каких-либо вынужденных позах.

Возможно сочетание разных компонентов судорог, тогда речь идет о клонико-тонических (преобладает клонический компонент) или тонико-клонических (более выражены тонические изменения) судорогах.

По распространенности судороги могут быть местными и генерализованными.

Причиной судорог, как правило, является чрезмерное возбуждение подкорковых структур головного мозга.

В зависимости от механизмов развития приступов судорог различают:

1) *судорожную реакцию*. Она возникает эпизодически на действие чрезвычайного для данного организма раздражителя. Может развиваться у любого исходно здорового человека, но чаще и легче возникает у людей с так называемой судорожной готовностью. У детей в возрасте до 3 лет судорожные реакции возникают в 4–5 раз чаще, чем у взрослых.

Причиной судорожных реакций могут быть: гипертермия, гипокальциемия (тетания), гипогликемия, гипоксия, экзогенное отравление и др.;

2) *судорожный синдром*. Возникает в условиях активного патологического процесса в центральной нервной системе. В его развитии решающее значение имеет уменьшение порога судорожной готовности и формирование в двигательных центрах головного мозга “патологической доминанты” — очага патологического возбуждения;

3) *эпилепсия* — хроническое заболевание, характеризующееся повторными судорожными и (или) психопатологическими приступами и нередко изменением личности. Этиология и патогенез эпилепсии не выяснены.

34.29. Какие методы используют для экспериментального моделирования нарушений вегетативной нервной системы?

I. *Хирургические методы*: раздражение или разрушение центров парасимпатической и симпатической нервной системы, перерезание вегетативных нервов, удаление вегетативных ганглиев.

II. *Фармакологические методы*: введение в организм симпатолитиков, адреноблокаторов, холинолитиков (фармакологическая денервация).

III. *Иммунологические методы*: введение антител против белков, входящих в состав ганглиев вегетативной нервной системы (например, иммунный симпатоліз).

34.30. Какие конституциональные типы людей выделяют в зависимости от функциональной активности вегетативной нервной системы? Чем они характеризуются?

Симпатикотоническая конституция. Преобладает тонус симпатической нервной системы. Характерны бледность и сухость кожи, холодные конечности, блеск глаз и мягкий экзофтальм, неустойчивая температура тела, склонность к тахикардии и повышению артериального давления, запоры, высокая трудоспособность, особенно к вечеру, инициативность, тревожность, физическая выносливость, беспокойный сон, плохая переносимость солнца, тепла, шума, яркого света, иногда неприятные ощущения в области сердца.

Ваготоническая конституция. Преобладает тонус парасимпатической нервной системы. Характерны холодная, влажная, бледная кожа, гипергидроз (потливость), гиперсаливация, яркий красный дермографизм, брадикардия, склонность к падению артериального давления, дыхательная аритмия, склонность к обморокам, тенденция к увеличению массы тела, апатичность, астения, склонность к депрессии, малая физическая выносливость, нерешительность, малая инициативность, высокая чувствительность, боязливость, большая работоспособность в утреннее время.

34.31. Что такое синдром вегетососудистой дистонии? Какие его варианты существуют?

Синдром вегетососудистой дистонии (СВД) — это обобщенное название нарушений вегетативной нервной системы человека.

Классификация.

I. СВД может проявляться:

- а) преимущественно симпатическими симпатомокомплексами;
- б) преимущественно парасимпатическими;
- в) смешанными.

II. СВД может характеризоваться:

- а) перманентными (постоянными) нарушениями — так называемая *вегетативная лабильность*;
- б) пароксизмальными нарушениями — “*вегетативные бури*”.

III. По распространенности выделяют следующие виды СВД:

- а) генерализованные нарушения;
- б) системные расстройства (нейроциркуляторная дистония, нейрогастральная дистония, нарушения терморегуляции и др.);
- в) местные нарушения (в определенной части головы, в дистальных отделах конечностей).

IV. В зависимости от происхождения различают:

- 1) СВД конституциональной природы (начинает проявляться в раннем детском возрасте);
- 2) СВД, возникающий на фоне эндокринных перестроек организма (в период полового созревания, климакса);
- 3) СВД при первичных заболеваниях периферических эндокринных желез;
- 4) СВД при первичных поражениях висцеральных органов;
- 5) СВД при аллергии;
- 6) СВД при поражениях вегетативной нервной системы;
- 7) СВД при органических поражениях головного мозга;
- 8) СВД при неврозах.

34.32. Что такое нервная трофика? Какие существуют механизмы трофических влияний нервов на периферические ткани?

Нервная трофика — это влияние нервной системы на обмен веществ в иннервируемых органах и тканях.

Выделяют следующие механизмы нервно-трофических влияний:

1. Медиаторные механизмы. Связаны с влиянием медиаторов периферических нервов на метаболизм органов и тканей. Считают, что в этом принимает участие неимпульсное выделение медиаторов, обуславливающее возникновение так называемых миниатюрных постсинаптических потенциалов.

2. Немедиаторные механизмы (собственно трофическая функция). Связаны с аксоплазматическим транспортом. Роль последнего в осуществлении нервной трофики доказывается опытами с перекрестной реиннервацией, когда нерв, идущий к быстрой (белой) мышце, направляется к медленной (красной) и наоборот. После полной регенерации “чужой нерв” так меняет метаболизм, что белая мышца приобретает признаки, характерные для красной, красная становится похожей на белую. Это относится не только к скорости сокращения. Главное заключается в том, что при этом меняется активность ферментов и направленность обмена веществ. Перестройка его отмечается раньше, чем начинается выделение ацетилхолина, т.е. до того, как мышца начинает отвечать на раздражение нерва.

Кроме того, угнетение аксоплазматического транспорта колхицином, винбластином вызывает трофические изменения в тканях, хотя импульсная активность нерва существенно не меняется.

3. Сосудистые механизмы. Нервы могут оказывать влияние на обмен веществ и опосредованно, через изменения тонуса кровеносных сосудов.

34.33. Что такое нейродистрофический процесс? Чем он проявляется?

Нейродистрофический процесс — это комплекс трофических нарушений в органах и тканях, возникающий при повреждении периферических нервов или других структур нервной системы.

Особенно тяжелые нарушения развиваются при повреждении афферентных волокон и нервов.

Нейродистрофический процесс характеризуется следующими признаками:

1) *структурными нарушениями* — развитием язв на коже и слизистых оболочках, атрофией мышц, дистрофическими изменениями тканей, явлениями дегенерации и гибели клеток;

2) *функциональными изменениями* — повышением чувствительности денервированных структур к действию гуморальных факторов (закон Кеннона);

3) *расстройствами обмена веществ* — угнетением активности одних ферментов и повышением активности других, активацией биохимических процессов, характерных для эмбрионального периода развития.

34.34. Какие механизмы лежат в основе развития нейродистрофического процесса?

В патогенезе *нейрогенной дистрофии*, развивающейся при травме периферического нерва, главную роль играют следующие факторы (по Н.Н.Зайко).

1. Прекращение поступления информации от денервированного органа в нервный центр (регионарный узел, спинной или головной мозг) и отсутствие корригирующих трофических влияний по сохранившимся нервам.

2. Прекращение выработки нервом нейрогормонов, в том числе и тех, которые приносятся к клетке посредством аксоплазматического тока.

3. Патологическая импульсация из центральной культи перерезанного нерва, усугубляющая нарушение функции нервных центров и возникшие на периферии нарушения обмена.

4. Проведение патологической импульсации перерезанным чувствительным нервом в обратном направлении (антидромно).

5. Изменения генетического аппарата клетки в денервированном органе и нарушение синтеза белков, приводящие к появлению веществ антигенной природы. Иммунная система при этом отвечает реакцией отторжения.

6. Неадекватные реакции, чаще всего повышенные, на биологически активные вещества, лекарственные препараты и другие гуморальные воздействия (закон денервации Кеннона). Например, после перерезания блуждающего нерва мышечная оболочка желудка становится более чувствительной к влиянию нервных медиаторов. Кроме того, в ней наблюдаются необычные изменения обмена веществ в ответ на действие некоторых гормонов.

7. Травмирующие воздействия среды (механическая травма, инфекция), способствующие более быстрому развитию трофических нарушений в денервированных тканях.



Н.Н.Зайко
(1908–1991)

34.35. Какие механизмы могут лежать в основе нарушений интегративных функций центральной нервной системы?

1. Нарушения электрофизиологических процессов.
2. Нарушения нейрохимических процессов, обеспечивающих межнейронные взаимодействия.
3. Повреждение нейронов.
4. Повреждение клеток нейроглии.

34.36. Назовите причины и механизмы нарушений электрофизиологических процессов в центральной нервной системе.

Нарушения электрофизиологических процессов в нейронах центральной нервной системы могут проявляться:

а) изменениями мембранного потенциала — потенциала покоя (ПП). Если ПП становится менее отрицательным (деполяризация), то возбудимость нейронов увеличивается, и наоборот, если ПП приобретает более отрицательные значения (гиперполяризация), то возбудимость уменьшается;

б) изменениями порогового потенциала (критического потенциала деполяризации), при достижении которого возникает потенциал действия (ПД) (рис. 166). Если величина порогового потенциала приближается к уровню ПП, то возбудимость нейронов увеличивается, и наоборот, удаление порогового потенциала от ПП приводит к уменьшению возбудимости;

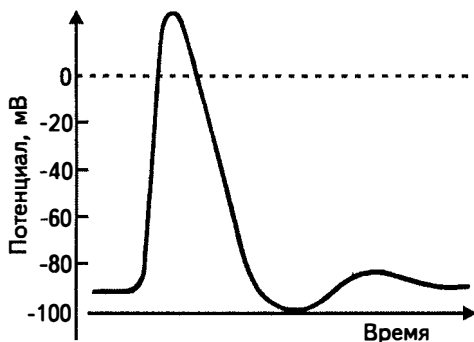


Рис.166. Потенциал действия нервных клеток

в) изменениями характера ПД (продолжительности, амплитуды, частоты) — развитием относительной и абсолютной рефрактерности;

г) нарушениями проведения электрических импульсов по нервным проводникам.

Выделяют следующие группы причин и механизмов указанных электрофизиологических изменений.

I. Изменения внеклеточной концентрации катионов.

1. *Ионы K^+* . Определяют уровень ПП. При увеличении внеклеточного содержания K^+ происходит деполяризация мембраны и возбудимость нейронов возрастает. Уменьшение концентрации K^+ во внеклеточном пространстве, наоборот, вызывает гиперполяризацию мембраны — уменьшение возбудимости нервных клеток.

2. *Ионы Ca^{2+}* . Определяют уровень порогового потенциала мембраны нейронов, оказывая влияние на состояние Na-каналов. При гиперкальциемии пороговый потенциал удаляется от уровня ПП (становится более положительным), в результате чего возбудимость нервных клеток падает. Гипокальциемия вызывает противоположный эффект — приближение порогового потенциала к уровню ПП и связанное с этим увеличение возбудимости нейронов (клинически развиваются судороги — тетания).

3. *Ионы Na^+* . Определяют развитие ПД. В условиях *in vitro* при удалении Na^+ из внеклеточной среды ПД не возникает. *In vivo* содержание внеклеточных ионов Na^+ может изменяться в небольших пределах. При таких изменениях на первый план выступают нарушения электрофизиологических процессов, обусловленные сдвигами осмотического давления: увеличение внеклеточной концентрации Na^+ → увеличение осмотического давления → обезвоживание нейронов → увеличение внутриклеточной концентрации K^+ (эффект концентрирования) → увеличение ПП → уменьшение возбудимости. И наоборот, уменьшение внеклеточной концентрации Na^+ → уменьшение осмотического давления → отек нервных клеток → уменьшение внутриклеточного содержания K^+ (эффект разведения) → уменьшение ПП → увеличение возбудимости.

II. Нарушение проводимости ионных каналов. В развитии расстройств электрофизиологических процессов в нейронах имеют значение изменения Na-каналов, K-каналов, Ca-каналов и Cl-каналов клеточных мембран.

Наиболее изучены нарушения, связанные с проводимостью Na-каналов. Установлены следующие типы их изменений:

- а) блокада (закупорка). В эксперименте для воспроизведения блокады Na-каналов обычно используют яды — тетродотоксин и др.;
- б) нарушения активации (возникают при гипокальциемии);
- в) нарушения инактивации и реактивации.

Блокаду K-каналов в эксперименте вызывают с помощью тетраэтиламмония.

III. Угнетение работы ионных электрогенных насосов (Na-K-насосов). Функционирование этих механизмов первичного активного транспорта нарушается при их специфической инактивации и изменении химического состава липидов мембран, создающих микроокружение.

IV. Нарушение энергообеспечения. Дефицит АТФ приводит к расстройствам функции упомянутых выше Na-K-насосов.

V. Изменения состояния мембран, проводящих импульсы. Одной из причин этих изменений является *демиелинизация*, при которой нарушаются электрокабельные свойства нервных проводников. При этом наблюдается два эффекта:

- 1) уменьшение скорости проведения импульсов;
- 2) *эфаптический эффект* — переход импульса с одного нервного волокна на другое, идущее параллельно, в результате возникающих контактов между волокнами — эфапсов. Эфаптический эффект является одной из причин генерализации возбуждения.

34.37. С какими расстройствами нейрохимических процессов в центральной нервной системе могут быть связаны нарушения ее деятельности?

Нейрохимическими называют процессы в центральной нервной системе, связанные с образованием и освобождением веществ-нейрорегуляторов: нейротрансмиттеров, нейромодуляторов и нейрогормонов.

I. К нейротрансмиттерам относятся возбуждающие медиаторы ЦНС — ацетилхолин, катехоламины, серотонин, субстанция Р, глутаминовая кислота — и тормозные — ГАМК, глицин.

Выделяют следующие механизмы нарушений нейротрансмиттерных функций: а) нарушения синтеза нейротрансмиттеров; б) нарушение их транспорта; в) нарушение депонирования нейротрансмиттеров в нервных окончаниях (истощение депо); г) нарушение секреции нейромедиаторов в синаптические щели; д) нарушение взаимодействия нейротрансмиттеров с постсинаптическими рецепторами; е) нарушения обратного захвата нейромедиаторов нервными окончаниями; ж) нарушения разрушения нейротрансмиттеров соответствующими ферментами.

II. К нейромодуляторам относятся нейропептиды, которые так же, как и нейротрансмиттеры, выделяются в синаптическую щель. Однако их влияние на постсинаптические структуры носит не прямой, а опосредованный характер.

Действие нейромодуляторов на нейроны может осуществляться через: а) аксон-аксонные синапсы — эффект пресинаптической моду-

ляции; б) специфические рецепторы постсинаптической мембраны — эффект постсинаптической модуляции; в) системы вторичных посредников (мессенджеров) — эффект внутриклеточной модуляции.

Наиболее изученными нейромодуляторами являются пептиды-анальгетики (энкефалины, эндорфины, динарфины), гипногенные пептиды (пептиды сна), модуляторы пищевого и питьевого поведения.

Нарушение образования, освобождения нейромодуляторов, их действия на нейроны имеет разнообразные проявления, среди которых — анорексия, полифагия, адипсия, полидипсия, сонливость, бессонница, увеличение или уменьшение болевой чувствительности.

III. К нейрогормонам относятся нейрорегуляторы, которые образуются в нейроэндокринных клетках гипоталамуса (см. разд. 33).

С нарушениями образования и освобождения нейрогормонов в ЦНС могут быть связаны следующие расстройства: а) нарушения памяти и способности к обучению; б) расстройства сексуального поведения; в) нарушения болевой чувствительности.

34.38. Назовите механизмы развития патологического возбуждения и торможения в нервных центрах.

Механизмы патологического возбуждения нервных центров:

- 1) ионные нарушения: увеличение внеклеточной концентрации ионов K^+ и уменьшение внеклеточного содержания ионов Ca^{2+} ;
- 2) эфалтические эффекты (см. вопр. 34.36);
- 3) увеличение концентрации возбуждающих нейротрансмиттеров в синаптической щели;
- 4) действие на возбуждающие постсинаптические рецепторы веществ-агонистов;
- 5) уменьшение концентрации тормозных медиаторов в синаптической щели;
- 6) блокада постсинаптических рецепторов, воспринимающих тормозные медиаторы.

Механизмы патологического торможения нервных центров:

- 1) ионные нарушения: уменьшение внеклеточной концентрации ионов K^+ и увеличение внеклеточного содержания ионов Ca^{2+} ;
- 2) нарушения работы электрогенных ионных насосов и их энергообеспечения;
- 3) уменьшение концентрации возбуждающих нейротрансмиттеров в синаптической щели;
- 4) блокада постсинаптических возбуждающих рецепторов;
- 5) увеличение концентрации тормозных медиаторов в синаптической щели;
- 6) действие на тормозные рецепторы веществ-агонистов.

34.39. Какие функциональные изменения в центральной нервной системе могут быть связаны с развитием патологического возбуждения и торможения?

1. **Суммация возбуждения.** В результате действия пороговых стимулов она может приводить к возбуждению нервных центров.

2. **Трансформация ритма возбуждения.** Различают *уравнительную* трансформацию, когда слабые и сильные раздражители вызывают одинаковую степень ответа, и *парадоксальную* трансформацию, при которой слабые стимулы вызывают более сильное возбуждение, чем стимулы более интенсивные.

3. **Увеличение утомляемости нервных центров.**

4. **Длительное последствие возбуждения.** Может происходить длительная циркуляция возбуждения, вследствие чего оно поддерживает само себя. Подобный эффект получил название *реверберации*. При этом может возникать активация нервных центров даже в отсутствие афферентных сигналов.

5. **Патологическая доминанта.** Возникающий очаг патологической доминанты угнетает все другие центры, а при их раздражении повышает свою возбудимость.

34.40. Назовите особенности энергетического обмена в головном мозге.

1. **Основной энергетический субстрат — глюкоза.** Именно этим объясняется тот факт, что в условиях гипогликемии прежде всего страдает головной мозг.

2. **Высокая интенсивность аэробного гликолиза.** Даже в аэробных условиях 15% поглощенной глюкозы превращается в молочную кислоту (ослабленный эффект Пастера). Это свидетельствует о высокой интенсивности работы ионных насосов, использующих АТФ, который образуется в реакциях гликолиза.

3. **Высокая интенсивность потребления кислорода.** В состоянии покоя головной мозг использует 20% кислорода, поступающего в организм. Интенсивность потребления кислорода нейронами в 6–7 раз выше, чем клетками нейроглии.

4. **Постоянство высокого уровня энергетического обмена.** Высокие энергетические потребности головного мозга практически не меняются в состоянии покоя и при напряженной деятельности мозга.

5. **Чрезвычайно высокая чувствительность головного мозга к уменьшению энергообеспечения.** Этот орган является наиболее чувствительным к гипоксии. Уменьшение потребления кислорода тканями головного мозга на 20% ниже нормы вызывает потерю сознания.

34.41. Что может быть причиной повреждения нейронов головного мозга?

I. *Механическое повреждение* головного мозга (черепно-мозговые травмы). В зависимости от степени повреждения выделяют:

- а) сотрясение мозга (commotio);
- б) ушиб мозга (contusio);
- в) сдавление мозга (compressio). Чаще всего причиной сдавления являются гематомы (эпидуральные, субдуральные, внутримозговые, внутрижелудочковые).

II. *Инфекционное повреждение*. Поражения нейронов центральной нервной системы возникают при энцефалитах, полиомиелите, бешенстве, сифилисе, токсоплазмозе, бруцеллезе и других нейроинфекциях.

III. *Нарушения мозгового кровообращения*.

IV. *Отек и набухание головного мозга*.

34.42. Назовите основные особенности мозгового кровообращения.

1. В состоянии покоя мозговой кровоток равен 15% минутного объема крови, хотя масса головного мозга составляет менее 2% массы тела.

2. Постоянство мозгового кровотока. Оно определяется постоянством энергетических потребностей головного мозга (см. вопр. 34.40).

3. В головном мозге в связи с постоянством энергетического обмена рабочая артериальная гиперемия не возникает. Развитие патологической артериальной гиперемии в головном мозге всегда имеет отрицательное значение, поскольку является причиной увеличения внутричерепного давления.

4. Отсутствуют так называемые резервные капилляры.

5. Достаточно развито коллатеральное кровообращение.

6. В регуляции мозгового кровообращения имеют значение:

а) миогенные механизмы — ауторегуляция кровотока (эффект Бейлиса);

б) метаболические механизмы, связанные с уменьшением $p\text{CO}_2$ и $p\text{O}_2$ артериальной крови. При увеличении $p\text{CO}_2$ и уменьшении $p\text{O}_2$ происходит расширение мозговых сосудов, а при уменьшении $p\text{CO}_2$ и увеличении $p\text{O}_2$, наоборот, их сужение.

Нервные механизмы в регуляции мозгового кровообращения практически значения не имеют.

34.43. Какие выделяют формы нарушений мозгового кровообращения? Что такое инсульты?

Выделяют следующие формы расстройств кровообращения в головном мозге.

I. Острые нарушения мозгового кровообращения. Наиболее опасными для жизни являются инсульты.

Инсульты — это острые расстройства мозгового кровообращения, приводящие к стойким нарушениям функций головного мозга. Выделяют:

а) *геморрагические инсульты* — кровоизлияния в мозг. Чаще всего являются результатом стойкой артериальной гипертензии (разрыв измененной стенки артериального сосуда);

б) *ишемические инсульты* (инфаркт мозга). Причиной их развития являются атеросклеротические поражения сосудов (тромбоз, стеноз).

II. Хронические нарушения мозгового кровообращения — сосудистая энцефалопатия. Развиваются вследствие атеросклеротического процесса и приводят к очаговым дистрофическим изменениям в тканях головного мозга.

34.44. Каковы причины и механизмы развития отека и набухания мозга?

Отеком мозга обычно называют накопление жидкости в интерстициальной ткани мозга, а набуханием — его внутриклеточный отек. Часто эти патологические изменения сочетаются.

По этиологии отек мозга может быть травматическим, опухолевым, послеоперационным, токсическим, воспалительным и др.

В патогенезе отека мозга имеют значение:

I. Сосудистые факторы:

а) увеличение гидростатического давления в капиллярах (артериальная гиперемия, венозная гиперемия, гипervолемия);

б) уменьшение онкотического давления крови;

в) увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

II. Тканевые факторы:

а) увеличение онкотического давления в мозговой ткани (выход белков из поврежденных клеток, расщепление протеинов);

б) уменьшение гидростатического давления в мозговой ткани;

в) повреждение глиальных элементов гематоэнцефалического барьера.

В патогенезе отека мозга большое значение имеют “порочные круги”. Один из них: отек головного мозга → увеличение внутричерепного давления → сдавление венозных сосудов (венозная гиперемия).

мия) → увеличение гидростатического давления в капиллярах → отек мозга.

34.45. Что может быть причиной Внутричерепной гипертензии? Каково ее значение?

Внутричерепная гипертензия — это повышение внутричерепного давления (ВЧД). ВЧД — это давление в полости черепа и желудочках мозга. В условиях нормы в горизонтальном положении ВЧД равно 150 мм вод. ст. При гипертензии ВЧД может повышаться до 700–800 мм вод. ст.

Причины повышения ВЧД:

- 1) увеличение кровенаполнения головного мозга (артериальная гиперемия, венозная гиперемия);
- 2) увеличение количества цереброспинальной жидкости (ликвора) — *гидроцефалия*. Оно может быть обусловлено либо увеличением образования ликвора, либо уменьшением его резорбции и оттока из желудочков мозга;
- 3) увеличение объема мозговой ткани — отек и набухание мозга;
- 4) появление дополнительных объемных структур в полости черепа. Это могут быть воспалительный экссудат (при менингитах), гематомы, опухоли, абсцессы.

Повышение ВЧД приводит к сдавлению мозговых вен. Это в свою очередь вызывает нарушения мозгового кровообращения и гипоксию, а с другой стороны, способствует развитию отека мозга.

34.46. Какое значение может иметь повреждение нейроглии для развития нарушений деятельности центральной нервной системы?

Нейроглиальные клетки занимают 50% объема центральной нервной системы и составляют 90% всех клеток ткани головного мозга (остальные 10% — нейроны).

Клетки нейроглии не обладают возбудимостью и не могут генерировать потенциалы действия. Они сохраняют способность к делению и размножению.

Основные функции нейроглии:

- 1) *образование миелина*. Эта функция осуществляется олигодендроцитами — аналогами шванновских клеток в периферической нервной системе;
- 2) *создание гематоэнцефалического барьера*. В его состав входят астроциты (выполняют функцию селективного фильтра) и микроглиальные клетки (осуществляют фагоцитоз);

3) *обеспечение постоянства внеклеточной концентрации ионов K^+ (функция калиевого буфера).*

Повреждение нейроглии может иметь такие последствия:

1) *нарушения образования миелина — демиелинизация* волокон проводящих путей. Развивается заболевание под названием *рассеянный склероз*. При этом уменьшается скорость проведения нервных импульсов, возникают эфалпические эффекты (см. вопр. 34.36);

2) *нарушения гематоэнцефалического барьера*. При этом могут развиваться аутоаллергические повреждения нейронов и нервных проводников головного мозга (*аутоаллергический энцефаломиелит*) (см. разд. 10);

3) *уменьшение калиевой буферности*. Следствием этого может быть увеличение внеклеточной концентрации ионов K^+ и повышение возбудимости нейронов. Некоторые считают, что подобные изменения могут обуславливать развитие приступов *эпилептических судорог*.

34.47. Чем могут проявляться нарушения интегративных функций центральной нервной системы?

Развитие патологических процессов в центральной нервной системе может приводить к нарушениям многих интегративных функций.

1. *Нарушения ощущений и восприятия* — высших сенсорных функций. Примером является *агнозия* — расстройства узнавания. Различают зрительную, слуховую и другие виды агнозии.

2. *Расстройства сознания*. К ним, в частности, относится разной степени *оглушение* (форма помраченного сознания): обнубиляция (помрачение), сомнолентность (сонливость), сопор (бесчувственность, непробудный сон), кома (см. разд. 12).

3. *Расстройства мышления*. Являются признаком многих психических заболеваний: шизофрении, эпилепсии, маниакально-депрессивного синдрома. Одной из крайних форм нарушений мышления является *деменция* (слабоумие).

Рис.167. Сонливость

4. *Расстройства речи — афазия*. Различают двигательную афазию (затруднено или невозможно воспроизведение речи, понимание речи может быть сохранено) и сенсорную афазию (расстройства восприятия речи).

5. *Нарушения поведенческих реакций*. Примером может быть *ап-*



раксия — нарушение целенаправленных действий (человек не может зажечь спичку, взмахнуть рукой, разрезать хлеб, хотя руки не парализованы).

6. *Нарушения эмоций*. Среди них *гипотимия* (депрессивный синдром), *гипертимия* (маниакальный синдром), *неврозы* (неврастения, невроз навязчивых состояний, истерический невроз).

7. *Нарушения мотиваций*. Различают ненормально усиленные мотивации (булемия, полидипсия, гиперсексуализм, половые извращения), ненормально ослабленные мотивации (анорексия, адипсия, импотенция, фригидность), искусственно созданные мотивации (наркомания, алкоголизм, курение).

8. *Нарушения способности к обучению*. Неспособность к обучению является одним из ведущих признаков *олигофрении* (врожденного слабоумия). В зависимости от степени интеллектуального дефекта различают дебильность, имбецильность, идиотию.

9. *Расстройства памяти* — *амнезия*.

10. *Расстройства циклов сон-бодрствование*. Они могут проявляться *бессонницей* и *сонливостью*.

ПОСЛЕСЛОВИЕ

Интенсивное развитие современной науки, в частности экспериментальной и теоретической медицины, приводит к стремительному увеличению объема информации, которую студент должен усвоить за время обучения в медицинском вузе. Особенно трудно в этом отношении студентам, прибывшим на учебу из других стран, поскольку к объективным факторам, общим для всех, изучающих медицину, добавляется и ряд дополнительных, таких как сложности в овладении языком и научной терминологией, часто недостаточно высокий общий уровень подготовки и др. Эти обстоятельства ставят на повестку дня задачу создания учебных пособий, облегчающих усвоение сложных общетеоретических медицинских дисциплин.

Написанное автором пособие призвано в какой-то мере восполнить существующий сегодня пробел в литературе подобного рода. Нам казалось, что форма вопросов и ответов, акцентируя внимание на главном, должна помочь студентам в их работе с учебником и быть полезной при подготовке к итоговым занятиям и экзамену.

Изложенный в книге материал соответствует учебной программе по патологической физиологии для студентов медицинских вузов, утвержденной Министерством здравоохранения Украины (Киев, 1993). Следует, однако, заметить, что в основу пособия положен собственный курс лекций автора, его представления о структуре и содержании разделов предмета, возможно, не всегда совпадающие с традиционно принятыми. Неизбежные для такого рода изданий некоторые упрощения сделаны сознательно с дидактической целью и направлены на лучшее усвоение учебного материала. С учетом этого написанное пособие не претендует на роль учебника и, естественно, не может его заменить.

Автор будет признателен за критические замечания и удовлетворен, если его работа поможет студентам в изучении увлекательного предмета, каким является патологическая физиология — теоретическая и экспериментальная основа медицины.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Патологічна фізіологія: Підручник* / За ред. М.Н.Зайка, Ю.В.Биця. — К.: Вища шк., 1995.
- Руководство к практическим занятиям по патологической физиологии* / Под ред. Н.Н.Зайко, Л.Я. Даниловой. — К: Вища шк., 1987.
- Руководство по патологической физиологии: В 4 т.* / Под ред. Н.Н.Сиротинина — М.: Медицина, 1966.
- Гомеостаз* / Под ред. П.Д. Горизонтова. — М.: Медицина, 1981.
- Клиническая иммунология и аллергология: В 3 т.: Пер. с нем* / Под ред. Л. Йегера. — М.: Медицина, 1990.
- Кон Р.М., Рот К.С.* Ранняя диагностика болезней обмена веществ: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1986.
- Мусил Я.* Основы биохимии патологических процессов: Пер. с чеш. — М.: Медицина, 1985.
- Превентивная кардиология* / Под ред. Г.И.Косицкого. — М.: Медицина, 1987.
- Сейц И.Ф., Князев П.Г.* Молекулярная онкология. — Л.: Медицина, 1986.
- Розен В.Б.* Основы эндокринологии. — М.: Высш. шк., 1984.
- Ройт А.* Основы иммунологии: Пер. с англ. — М.: Мир, 1991.
- Руководство по гематологии: В 2 т.* / Под ред. Л.И.Воробьева. — М.: Медицина, 1985.
- Руководство по кардиологии: В 4 т.* / Под ред. Е.И.Чазова. — М.: Медицина, 1982. — Т.1.
- Физиология и патология сердца: В 2 т.: Пер. с англ.* / Под ред. Н.Сперелакиса. — М.: Медицина, 1990.
- Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта* / Под ред. Дж. М. Полак и др. — М.: Медицина, 1989.
- Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека: В 3 т.: Пер. с англ. — М.: Мир, 1990.
- Хорст А.* Молекулярные основы патогенеза болезней: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1982.

- Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В.* Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1984.
- Эндокринология и метаболизм: В 2 т.: Пер. с англ. / Под ред. Ф.Фелига и др.* — М.: Медицина, 1985.
- Guyton A.C.* Textbook of Medical Physiology. — 8th Ed. — Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1991.
- Robbins' Pathologic Basis of Diseases / R.S.Cotran, V.Kumar and S.L.Robbins.* — 4th ed. — Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1989.
- The Autoimmune Diseases / Ed. by N.R.Rose and I.R.Mackey.* — Orlando: Academic Press, 1985.
- Environmental Pathology, an Evolving Field / Ed. by R.B.Hill and J.A.Terzian.* — New York: Alan R.Liss, 1982.
- The Metabolic Basis of Inherited Diseases / Ed. by J.C.Stanbury et al.* — New York: McGraw Hill Book Co., 1983.
- Methods and Achievements in Experimental Pathology / Ed. by G.Jasmin.* — Basel: S.Karger, 1988.
- Metter F.A., Moseley R.D.* Medical Effects of Ionising Radiation. — Orlando: Grune and Stratton, 1985.
- The Pathologist and the Environment / Ed. by D.G.Scarpelli et al.* — Baltimore: Williams and Wilkins, 1985.
- Pathology and Pathophysiology of AIDS and HIV-Related Diseases / Ed. by S.J.Harawi and C.J.O'Hara.* — London: Chapman and Hall Medical, 1989.
- The Basic Science of Oncology / Ed. by I.F.Tannock and R.P.Hill.* — New York: Pergamon Press, 1987.
- Current Topics in Inflammation and Infection / Ed. by G.Majno and R.S.Cotran* Baltimore: Williams and Wilkins, 1982.
- Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates / Ed. by J.J.Gallin et al* New York: Raven Press, 1988.
- Pitot H.C.* Fundamentals of Oncology. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 1986.
- Trump B., Arstila A.* Pathobiology of Cell Membranes. — New York: Academic Press, 1983. — Vol.3.
- Molecular Basis of Blood Diseases / Ed. by G.Stamatoyannopoulos et al.* — Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1987.
- Contemporary Issues in Cardiovascular Pathology / Ed. by B.F.Waller.* — Philadelphia: F.A.Davis Co., 1988.
- Harrison's Principles of Internal Medicine / Ed. by E.Braunward et al.* — 11th ed. — New York: McGraw Hill Book Co., 1986.

Heart Diseases. A Textbook of Cardiovascular Medicine / Ed. by E.Braunwald. — 3rd ed. — Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1988.

Pathology of the Lung / Ed. by W.M.Thurlbeck. — New York: Thieme Medical Publishers, 1988.

Pulmonary Diseases and Disorders / Ed. by A.P.Fishman. — 2nd ed. — New York: McGraw Hill Book Co., 1988.

Textbook of Vascular Medicine / Ed. by J.Loscalzo et al. — Boston: Little Brown and Co., 1990

Pathogenesis of Liver Diseases / Ed. by E.Farber et al. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1987.

Pathology of the Esophagus, Stomach and Duodenum / Ed. by H.D.Appelman. — New York: Churchill Livingstone, 1984.

Pathology of the Kidney / Ed. by R.H.Heptinstall. — Boston: Little, Brown and Co., 1983.

Diseases of the Nervous System / Ed. by A.K.Asbury et al. — Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1980.

Williams' Textbook of Endocrinology / Ed. by J.D.Wilson and D.W.Foster. — 7th ed. — Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1985.

СОДЕРЖАНИЕ

От автора	3

ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

1. Предмет, задачи и методы патологической физиологии. Патологическая физиология как учебная дисциплина	5
2. Общая нозология	15
3. Общая этиология	22
4. Общий патогенез	27
5. Патогенное действие факторов внешней среды	33
6. Роль наследственности и конституции в патологии	46
7. Значение возрастных факторов в патологии. Старение	55
8. Роль реактивности в патологии	63
9. Нарушения иммунологической реактивности	75
10. Аллергия	85
11. Повреждение клетки	102
12. Экстремальные состояния	115
13. Местные расстройства кровообращения. Нарушения микроциркуляции	130
14. Воспаление	144
15. Лихорадка	148
16. Патология тканевого роста. Опухоли	158
17. Нарушения энергетического обмена	162
18. Голодание	168
19. Гипоксия	192
20. Нарушения углеводного обмена	203
21. Нарушения жирового обмена	220
22. Нарушения белкового обмена, обмена аминокислот и азотистых оснований	227
23. Нарушения водно-солевого обмена	232
24. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена	249

25. Нарушения кислотно-основного состояния	259

ЧАСТЬ II. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

26. Патологическая физиология системы крови	269
26.1. Нарушения системы эритроцитов	269
26.2. Нарушения системы лейкоцитов	310
26.3. Нарушения гемостаза	330
27. Патологическая физиология сердца	353
28. Патологическая физиология кровеносных сосудов	398
29. Патологическая физиология внешнего дыхания	423
30. Патологическая физиология пищеварения	443
31. Патологическая физиология печени	477
32. Патологическая физиология почек	499
33. Патологическая физиология эндокринной системы	523
34. Патологическая физиология нервной системы	568
Послесловие	600
Список рекомендованной литературы	601
Содержание	604

Навчальне видання

Атаман Александр Васильевич

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ**

Оправа і титул художника *В.С.Жиборовського*

Художній редактор *І.Г.Сухенко*

Технічний редактор *А.І.Омоховська*

Підписано до друку 1.06.99. Формат 60х84/16.

Папір офс. № 1. Літературна гарнітура. Офс. друк.

Ум. друк. арк. 35,34. Ум. фарбовідб. 35,34.

Обл. вид. арк. 39,65. Зам. № 1631. Вид. № 31.

Видавництво “Вища школа”. 252054, Київ-54,
вул. Гоголівська, 7.

СОД. Видавництво “Козацький вал”

Суми, Кірова, 215.