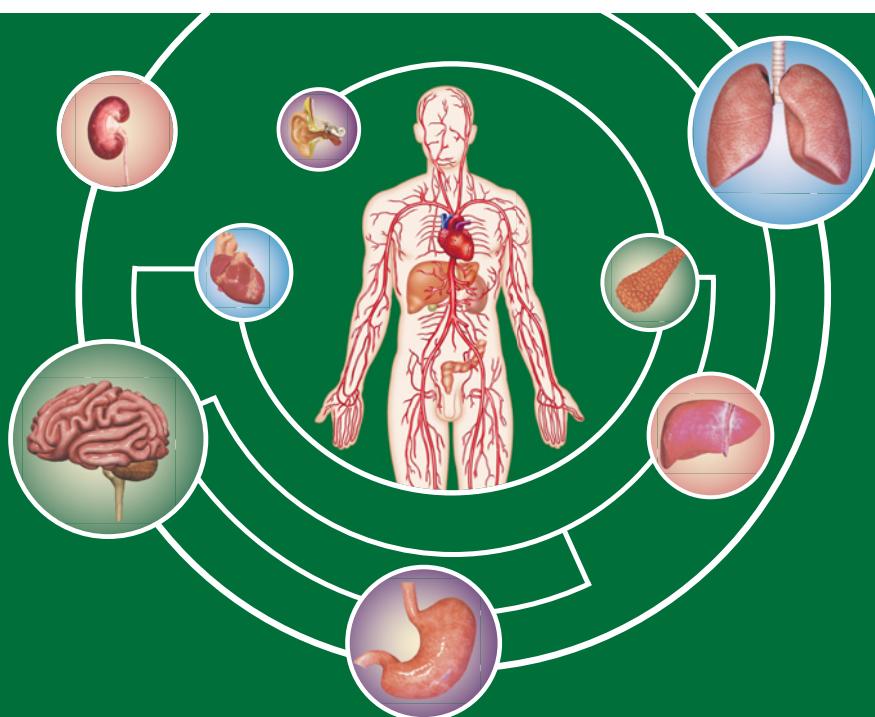


ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

С ОСНОВАМИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ



редакторы
Р. Ф. ШМИДТ
Ф. ЛАНГ
М. ХЕКМАНН

2

**ФИЗИОЛОГИЯ
ЧЕЛОВЕКА
с основами
патофизиологии**

ROBERT F. SCHMIDT (HRSG.) FLORIAN LANG (HRSG.)
MANFRED HECKMANN (HRSG.)

PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN

mit Pathophysiologie

31., überarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 589 vierfarbigen Abbildungen in 1172 Einzeldarstellungen
und 85 Tabellen

Mit herausnehmbaren Repetitorium



ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

с основами патофизиологии

Редакторы Р. Ф. ШМИДТ, Ф. ЛАНГ, М. ХЕКМАНН

В двух томах

(2)

2-е издание, исправленное (электронное)

Перевод с немецкого

под редакцией
доктора биол. наук М. А. Каменской
доктора биол. наук В. М. Ковальзона
доктора биол. наук И. В. Филипповича
канд. биол. наук В. Н. Егоровой
канд. биол. наук Т. В. Липиной
Т. С. Филатовой и Е. К. Селивановой



Москва
Лаборатория знаний
2021

УДК 612
ББК 28.707.3+52.5
Ф50

Переводчики:

К. Л. Тарасов, А. Ю. Головина, Д. И. Земледельцев

Редакторы перевода:

М. А. Каменская, В. М. Ковальzon, И. В. Филиппович,
Т. В. Липина, В. Н. Егорова, Т. С. Филатова, Е. К. Селиванова

Физиология человека с основами патофизиологии : в 2 т.

Ф50 Т. 2 / под ред. Р. Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна ; пер. с нем.
под ред. М. А. Каменской и др.—2-е изд., испр., электрон.—
М. : Лаборатория знаний, 2021.—497 с.—Систем. требования:
Adobe Reader XI ; экран 10".—Загл. с титул. экрана.—Текст :
электронный.

ISBN 978-5-00101-942-8 (Т. 2)

ISBN 978-5-00101-940-4

Почему возникает жажда? Почему мы должны спать? Почему без дыхания мы не проживем и пяти минут? В этой, ставшей для многих настольной, книге вы узнаете, как «работает» человеческий организм. В ней раскрывается множество тем, в частности физиология клеточного дыхания, работа головного мозга, сердца и почек. Студенты найдут здесь все, что необходимо для учебы. Авторы, эксперты с общемировой известностью, знают и умеют объяснять свой предмет, как никто другой. В специальных информационных блоках кратко представлены ключевые понятия, более 1100 иллюстраций помогают закреплять знания визуально, а обсуждение свыше 200 клинических примеров окажет неоценимую поддержку будущим врачам в их повседневной клинической практике. Новое издание послужит идеальным руководством для обучения и повторения материала перед экзаменом.

Для студентов медицинских, биологических вузов, врачей различных специальностей.

УДК 612
ББК 28.707.3+52.5

Деривативное издание на основе печатного аналога: Физиология человека с основами патофизиологии : в 2 т. Т. 2 / под ред. Р. Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна ; пер. с нем. под ред. М. А. Каменской и др.—2-е изд., испр.—М. : Лаборатория знаний, 2021.—494 с. : ил.—ISBN 978-5-00101-303-7 (Т. 2); ISBN 978-5-00101-301-3.

Приведенные в книге показания к применению, противопоказания и дозировки препаратов настоятельно рекомендуется сверять с информацией их производителей и соотносить с клиническими процедурами.

Авторы, редакторы и издатель не несут никакой юридической ответственности за любые содержащиеся в тексте и иллюстрациях ошибки или упущения.

*Редакция искренне благодарит всех,
кто принимал участие в процессе подготовки нового русского издания книги*

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устраниении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

Translation from the German language edition:
Physiologie des Menschen edited by Robert F. Schmidt,
Florian Lang, Manfred Heckmann
Copyright © Springer Medizin Verlag Heidelberg 1936, 1938, 1948,
1955, 1956, 1960, 1964, 1966, 1971, 1973, 1976, 1977,
1980, 1983, 1985, 1987, 1990, 1993, 1995, 1997, 2000,
2005, 2007, 2011
Springer is a part of Springer Science + Business Media
All Rights Reserved
© Лаборатория знаний, 2019

ISBN 978-5-00101-942-8 (Т. 2)
ISBN 978-5-00101-940-4

ОГЛАВЛЕНИЕ

V. Кровь и иммунная защита

Глава 23. Кровь 10

Вольфганг Йелкманн

Введение	10
23.1. Функции и состав крови	10
23.2. Плазма крови	11
23.3. Эритроциты	15
23.4. Лейкоциты	23
23.5. Тромбоциты	25
23.6. Остановка кровотечения и свертывание крови	27
23.7. Группы крови человека	34
Литература	37

Глава 24. Иммунная система 38

Эрих Гульбинс, Карл С. Ланг

Введение	38
24.1. Врожденный иммунитет	38
24.2. Приобретенный иммунитет	41
24.3. Патофизиология иммунной системы	48
Литература	49

VI. Сердце и кровеносная система

Глава 25. Электрофизиология сердца 52

Ханс-Михаэль Пипер

Введение	52
25.1. Клетка рабочего миокарда в покое и в возбужденном состоянии	52
25.2. Проводящая система сердца	57
25.3. Электрокардиограмма	64
Литература	75

Глава 26. Механика сердца 76

Юрген Даут

Введение	76
26.1. Сердце как мышечный насос	76
26.2. Механизм Франка–Старлинга и закон Лапласа	79

26.3. Диаграмма работы сердца	84
-------------------------------------	----

26.4. Взаимодействие сердца и кровеносной системы	88
---	----

26.5. Регуляция силы сокращения сердца	92
--	----

26.6. Сердечная недостаточность	96
---------------------------------------	----

26.7. Исследование механики сердца у пациента	99
---	----

Литература	103
------------------	-----

Глава 27. Обмен веществ в сердце и коронарный кровоток 104

Андреас Дойссен

Введение	104
27.1. Энергетический обмен миокарда	104
27.2. Субстраты и обмен веществ	106
27.3. Коронарный кровоток	108
Литература	110

Глава 28. Кровообращение 111

Ральф П. Брандес, Руди Буссе

Введение	111
28.1. Введение и механика кровотока	111
28.2. Свойства стенок сосудов и артериальная гемодинамика	116
28.3. Система низкого давления	121
28.4. Микроциркуляция	127
28.5. Нервная регуляция кровоснабжения	133
28.6. Компоненты базального сосудистого тонуса	136
28.7. Модуляция тонуса сосудов циркулирующими гормонами и вазоактивными пептидами	139
28.8. Эндотелий: центральный модулятор сосудистых функций	142
28.9. Синопсис локальной и системной регуляции кровоснабжения	149
28.10. Механизмы долгосрочной регуляции	155
28.11. Адаптация системы кровообращения к меняющимся условиям	158
28.12. Малый круг кровообращения	164
28.13. Особенности кровообращения в различных органах	166
28.14. Измерение параметров кровообращения	169

Литература	171
------------------	-----

VII. Регуляция внутренней среды организма	
Глава 29. Почки.	174
Флориан Ланг	
Введение	174
29.1. Функции и строение почек	174
29.2. Почечное кровообращение и клубочковая фильтрация	178
29.3. Процессы транспорта в проксимальных канальцах	184
29.4. Транспортные процессы в петле Генле и концентрирование мочи	192
29.5. Транспортные процессы в дистальной части нефронов	197
29.6. Нарушение процессов транспорта, влияние диуретиков, уролитиаз	198
29.7. Метаболизм почек и протекающие в них биохимические процессы	202
29.8. Регуляция функционирования почек	203
29.9. Гормоны почек	206
29.10. Важнейшие количественные характеристики функционирования почек	210
Литература	215
Глава 30. Водный и электролитный обмен.	216
Понтуус Б. Перссон	
Введение	216
30.1. Водно-электролитный баланс	216
30.2. Жидкость во внутриклеточном и межклеточном пространствах	217
30.3. Регулирование выделения воды и соли	223
30.4. Регулирование потребления воды и соли	227
30.5. Нарушения водно-электролитного обмена	230
30.6. Калиевый обмен	233
Литература	236
Глава 31. Обмен кальция, магния и фосфора	237
Флориан Ланг, Хайни Мурер	
Введение	237
31.1. Физиологическое значение фосфата кальция	237
31.2. Регулирование обмена фосфата кальция	239
31.3. Кость	243
31.4. Нарушения обмена фосфата кальция	245
31.5. Магниевый обмен	248
Литература	249
VIII. Процесс дыхания	
Глава 32. Легочное дыхание	252
Карл Кунцельманн, Оливер Тьюс	
Введение	252
32.1. Основные механизмы, лежащие в основе процесса дыхания	252
32.2. Вентиляция легких	258
32.3. Механика дыхания	263
32.4. Газообмен в легких	274
32.5. Перфузия легких и артериализация крови	279
Литература	283
Глава 33. Регуляция дыхания	284
Диттельм В. Рихтер	
Введение	284
33.1. Дыхательный ритм	284
33.2. Дыхательные центры	288
33.3. Химический контроль дыхания	294
33.4. Рефлекторный контроль дыхания	299
Литература	301
Глава 34. Транспорт дыхательных газов	302
Вольфганг Йелкман	
Введение	302
34.1. Биофизические основы транспорта газа	302
34.2. Гемоглобин	304
34.3. Транспорт O ₂ в крови	305
34.4. Транспорт CO ₂ в крови	311
34.5. Зародышевый газообмен	313
Литература	314
Глава 35. Кислотно-основный баланс	315
Флориан Ланг	
Введение	315
35.1. Уровень pH и его поддержание за счет буферов	315
35.2. Регулирование pH	319
35.3. Нарушения кислотно-основного баланса	324
Литература	327
Глава 36. Кислород в тканях: субстрат, сигнал и повреждающий фактор	329
Ульрих Пол	
Введение	329
36.1. Потребность в кислороде	329
36.2. Обеспечение ткани кислородом	331
36.3. Последствия дефицита кислорода	335
36.4. Кислород как сигнальная молекула	340
36.5. Кислород как повреждающий фактор	341
Литература	344
IX. Обмен веществ, работа, возраст	
Глава 37. Питание	346
Ханс К. Бизальски	
Введение	346
37.1. Рацион питания	346

37.2. Макронутриенты	348	39.6. Терморегуляция в норме и при патологии	425
37.3. Витамины.	352	Литература	428
37.4. Макро- и микроэлементы	355	Глава 40. Спортивная физиология и физиология труда	429
Литература	357	<i>Урс Бутелье</i>	
Глава 38. Функции желудочно-кишечного тракта	358	Введение	429
<i>Петер Вупель</i>		40.1. Мощность и производительность	429
Введение	358	40.2. Продукция энергии	430
38.1. Общий обзор функций желудочно-кишечного тракта	358	40.3. Аэробная и анаэробная нагрузка	432
38.2. Секреция и моторика желудочно-кишечного тракта	362	40.4. Физиологические адаптации к физической активности	436
38.3. Ротовая полость, гортань и пищевод	366	40.5. Нагрузочные тесты	443
38.4. Желудок	370	40.6. Моторное обучение и тренировка	446
38.5. Поджелудочная железа	378	40.7. Усталость, истощение, перегрузка и отдых	449
38.6. Печень и секреция желчи	380	40.8. Допинг	453
38.7. Тонкий кишечник	387	Литература	454
38.8. Толстый кишечник и прямая кишка	390		
38.9. Абсорбция электролитов, воды, витаминов и железа	392	Глава 41. Старость и старение	455
38.10. Переваривание и абсорбция питательных веществ	397	<i>Томас фон Зглиниски</i>	
38.11. Интестинальные механизмы защиты и кишечные бактерии	403	Введение	455
Литература	406	41.1. Что такое старение?	455
Глава 39. Энергетический и тепловой баланс, терморегуляция	407	41.2. Клеточные и молекулярные механизмы старения	458
<i>Понтус Б. Персон</i>		41.3. Изменения органов в старости	462
Введение	407	41.4. Функциональные нарушения и болезни	467
39.1. Энергетическая ценность питательных веществ	407	41.5. Вмешательство в процесс старения	468
39.2. Энергетический обмен	410	Литература	471
39.3. Температура тела человека	414		
39.4. Терморегуляция	416	Приложение	472
39.5. Теплопродукция, теплоотдача	419	A1 Таблицы	472
		A2 Словарь сокращений	488
		A3 Единицы измерения и физиологические нормы	489

V

КРОВЬ И ИММУННАЯ ЗАЩИТА

ГЛАВА 23. КРОВЬ

ГЛАВА 24. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Глава 23

Кровь

Вольфганг Йелкманн

Введение

Пациент 40 лет с детства страдал болезнью почек и нуждался в проведении периодических процедур гемодиализа. После неудачной пересадки почки ему, несмотря на лечение андрогенами, требовалось переливание эритроцитов каждые 2–3 недели. На момент обследования он получил свыше 300 порций крови и имел положительную реакцию на ВИЧ. Он был одним из первых пациентов, которые стали принимать рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) для лечения угрожающей жизни анемии. Через несколько месяцев после начала курса рчЭПО показатели гемоглобина у него нормализовались и в дальнейшем сохранялись. Общее состояние больного улучшилось настолько, что он смог вернуться к своей прежней работе продавца.

к местам их дальнейшего использования или к органам выделения.

- Кровь **транспортирует** гормоны, витамины и минеральные вещества.
- Благодаря большой теплоемкости своего главного компонента — воды кровь распределяет **тепло**, выделяемое в процессе метаболизма, и обеспечивает теплоотдачу через кожу.

Функция среды. Химические и физические свойства крови при циркулировании по телу постоянно контролируются и при необходимости корректируются таким образом, что поддерживается гомеостаз. Это означает, что концентрации растворенных веществ, значение pH и температура поддерживаются на постоянном уровне.

Свертываемость крови. Кровь обладает важной способностью в процессе первичного и вторичного **гемостаза** противодействовать кровотечению за счет сворачивания и закупоривания поврежденных сосудов (разд. 23.6).

Защитная функция. Внедряющиеся в организм инородные тела и возбудители болезней обезвреживаются за счет растворимых белков, а также **белых кровяных телец**, или лейкоцитов, обладающих фагоцистической активностью и образующих антитела (гл. 34).

Объем крови у человека и ее компоненты

- В организме взрослого человека примерно 5 л крови, состоящей преимущественно из плазмы и эритроцитов; кроме того, в крови присутствуют лейкоциты и тромбоциты.

Объем. У взрослого человека объем крови составляет 6–8% от массы тела, у ребенка — 8–9%. Таким образом, у взрослых объем крови достигает 3,5–5,5 л (**нормоволемия**). Увеличение этого показателя называют **гиперволемией**, а уменьшение — **гиповолемией**.

23.1. Функции и состав крови

Функции крови

- Кровь — жидккая ткань, которая переносит клетки и растворенные вещества; наряду с прочими функциями, кровь важна для транспорта газов при дыхании, регуляции температуры и защиты от патогенов.

Транспортная функция

- Кровь участвует в транспорте различных молекул и клеток.
- Кровь связывает и переносит газы при дыхании, т. е. O₂ от легких к периферическим тканям, а CO₂ обратно к легким (гл. 34).
- Кровь переносит **питательные вещества** от мест их абсорбции или хранения к местам потребления; обратно она транспортирует **метаболиты**

Состав. Кровь представляет собой мутноватую жидкость красного цвета. Она состоит из желтоватой жидкости **плазмы** (которая без фибриногена называется сывороткой) и супензированных в ней красных кровяных телец (**эритроцитов**), белых кровяных телец (**лейкоцитов**) и кровяных пластинок (**тромбоцитов**). Анализ крови имеет большое значение в клинической диагностике, так как пробу крови легко получить, а ее состав и свойства при многих заболеваниях изменяются характерным образом.

Гематокрит. Доля **эритроцитов** в общем объеме крови называется гематокритом (Гкт). У здоровой взрослой **женщины** гематокрит составляет в среднем **0,42**, а у **мужчины** **0,47**. У новорожденных его значение примерно на 20% выше, а у маленьких детей на 10% ниже, чем у женщин.

■ ■ ■ **Определение Гкт.** Для определения Гкт (по Винтробу) относительно тяжелые эритроциты (из несвертывающейся пробы крови) отделяют от плазмы посредством центрифугирования в стандартизованных пробирках (пробирках для Гкт) при 1000 g в течение 1 мин (g – относительное ускорение гравитации). Центрифугирование приводит также к отделению более легких тромбоцитов и лейкоцитов, которые образуют тонкий беловатый слой между осажденными эритроцитами и плазмой. С помощью современных автоматических приборов для подсчета числа клеток (гематологических счетчиков) и аналитических устройств, исходя из среднего объема эритроцитов (*mean corpuscular volume*, MCV) и их концентрации подсчитывают Гкт. На основе особенностей реологических свойств эритроцитов устанавливают значения Гкт в отдельных органах. Кроме того, имеются различия между венозной (относительно высокий Гкт), артериальной и капиллярной кровью. Умножение значения Гкт, измеренного в локтевой вене, на 0,9 дает показатель, соответствующий среднему гематокриту цельной крови.

Определение объема крови. Зная средний гематокрит и объем плазмы крови (PV), можно вычислить объем крови (BV) по формуле $BV = PV/1 - 0,9 \times Hkt$. PV может быть установлен методом разведения после внутривенной инъекции красителя (Evans blue), который связывается с белками плазмы или радиоактивно меченными белками.

■ ■ ■ Гкт и вязкость крови. Относительно воды (ее вязкость равна 1) средняя вязкость крови здорового взрослого человека составляет 2,2 (1,9–2,6). Вязкость крови возрастает с повышением Гкт не прямо пропорционально (разд. 28.1). Поскольку сопротивление потока крови линейно возрастает с вязкостью, патологическое увеличение гематокрита ведет к перегрузке сердца и при определенных обстоятельствах к недостаточному кровоснабжению органов.

Коротко

Функции и состав крови

Циркулирующая кровь – важная транспортная среда, снабжающая ткани O_2 , питательными веществами и витаминами. Кроме того, транспортируя гормоны, кровь является важным каналом связи между органами.

Количество крови у взрослого человека достигает примерно 7% от массы тела, т. е. 4–6 л (нормоволемия). Кровь состоит из неклеточного компонента – **плазмы** (без фибриногена называется сывороткой) и форменных элементов. Более 99% массы последних составляют эритроциты, которые содержат красный пигмент гемоглобин и необходимы для транспортировки дыхательных газов. Доля эритроцитов в общем объеме крови обозначается как гематокрит. В среднем он составляет у женщин 0,42, а у мужчин 0,47. С увеличением гематокрита увеличивается **вязкость крови**.

23.2. Плазма крови

Электролиты плазмы

! Плазма крови состоит из воды, белков и низкомолекулярных веществ; электролиты плазмы поддерживают осмотическое давление крови.

Концентрации электролитов. В табл. 23.1 дан обзор ионного состава плазмы крови. В норме концентрация отдельных ионов поддерживается в узких границах (**изоиония**). Концентрации Na^+ и Cl^-

Таблица 23.1. Средние значения концентрации электролитов и неэлектролитов в плазме крови человека

	г/л	мвал/л	ммоль/кг воды плазмы
Электролиты			
<i>Катионы</i>			
Натрий	3,27	142	152
Калий	0,16	4	4
Кальций	0,10	5	3
Магний	0,03	3	1,6
Всего		154	
<i>Анионы</i>			
Хлорид	3,65	103	110
Бикарбонат	1,65	27	29
Фосфат	0,10	2	1
Сульфат	0,05	1	1
Органические кислоты		5	
Белки	65–80	16	
Всего		154	
Неэлектролиты			
Глюкоза	0,7–1,1		5
Мочевина	0,40		7

обуславливают распределение воды в организме. Концентрация внеклеточного K^+ существенно влияет на мембранный потенциал покоя электрически возбудимых тканей. Кальциевая фракция состоит примерно на 50% из свободного Ca^{2+} , остальная часть кальция преимущественно связана с белками (45%).

■■■ Мерой концентрации какого-либо вещества в растворе являются **молярность** (моль/л) и **нормальность** (моль-эквивалентов/л = моль \times валентность/л). Чтобы учесть уменьшение реального объема раствора, часто в качестве меры концентрации используется **моляльность** (моль/кг растворителя). **Осмолярность** (осмоль/л) и **осмоляльность** (осмоль/кг растворителя) выражают концентрацию осмотически активных отдельных частиц в растворе.

Оsmотическое давление. Нормальная осмоляльность плазмы крови составляет **280–296 мосмоль \times кг воды**. До 96% осмотического давления плазмы крови дают неорганические электролиты, главным образом Na^+ и Cl^- . **Оsmотическое давление** составляет около 7,3 атм. (5600 мм рт. ст. = 745 кПа). Растворы, имеющие такое же осмотическое давление, что и плазма, называют **изотоническими**.

Оsmотическое давление определяет водный обмен между клетками и межклеточным пространством. Гипотония внеклеточной жидкости приводит к **клеточному отеку** за счет проникновения в клетки воды. Напротив, гипертония вызывает уменьшение объема клеток.

Свойства белков плазмы

! Молекулы белков создают коллоидно-осмотическое давление; некоторые белки плазмы выполняют транспортную функцию, другие являются ферментами или гормонами.

Концентрация. Концентрация белков в плазме в норме составляет **65–80 г/л**. Так называемый белок плазмы представляет собой смесь из нескольких тысяч разных белков.

Создание коллоидно-осмотического давления. Белки плазмы из-за своей незначительной молярной концентрации слабо влияют на осмотическое давление. Однако они важны для поддержания коллоидно-осмотического давления, или КОД (синоним **онкотическое давление**), которое определяет водный обмен между плазмой крови и интерстицием.

Белки плазмы из-за своего размера почти не могут проходить через стенки капилляров, в результате чего между плазмой крови и интерстицием возникает большой градиент концентрации белка (КОД 25 мм рт. ст. = 0,7 кПа). Снижение концентрации белка в плазме приводит к **интерстициальному отеку**.

■■■ Поэтому **растворы — заменители плазмы** обычно имеют такое же коллоидно-осмотическое давление, что и плазма крови. В качестве коллоидов в инфузционном растворе (растворе для вливания) используются преимущественно полисахариды (гидроксиатилкрахмал, декстран) и полипептиды (желатин).

Транспортная функция. Многие низкомолекулярные вещества в плазме связываются с белками неспецифически (например, Ca^{2+} с альбумином) или специфически (Fe^{3+} с трансферрином).

Большая поверхность белковой молекулы с ее многочисленными гидро- и липофильными участками связывания делает их особенно подходящими для транспортной функции. За счет связывания их липофильных групп с водонерастворимыми жироподобными веществами белки служат в качестве **сольвобилизаторов**.

Буферная функция. Белки, будучи **амфолитами**, способны связывать рН-зависимые ионы H^+ и OH^- и участвуют в поддержании рН на постоянном уровне (разд. 35.1).

Пул аминокислот. Примерно в 3 л плазмы взрослого человека растворено около 200 г белков. Они представляют собой важный пул аминокислот.

Зашита от потерь крови. Способность плазмы крови к свертыванию служит для защиты организма от потерь крови. В конце цепи определенных реакций, в которой участвует ряд факторов свертывания, ферментативно воздействующих друг на друга, происходит преобразование растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин (раздел 23.6).

Зашитная функция. Определенные белки плазмы (антитела, белки системы комплемента, белки острой фазы) служат для специфического или неспецифического распознавания и уничтожения патогенов (раздел 24.2).

Фракции белков плазмы

! Крупные фракции альбумина, такие как α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины, различаются по электрофоретической подвижности; печень является главным местом образования белков плазмы, за исключением γ -глобулинов.

Электрофорез. Электрофорез белков плазмы используют в качестве важного средства диагностики, так как многие заболевания вызывают характерные изменения спектра белков (диспротеинемию). С помощью электрофореза можно выделить следующие крупные белковые фракции: **альбумин, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины** (рис. 23.1). Альбумин, α - и β -глобулины образуются преимущественно в **печени**, тогда как γ -глобулин продуцируется плазматическими клетками лимфатической системы (разд. 24.2).

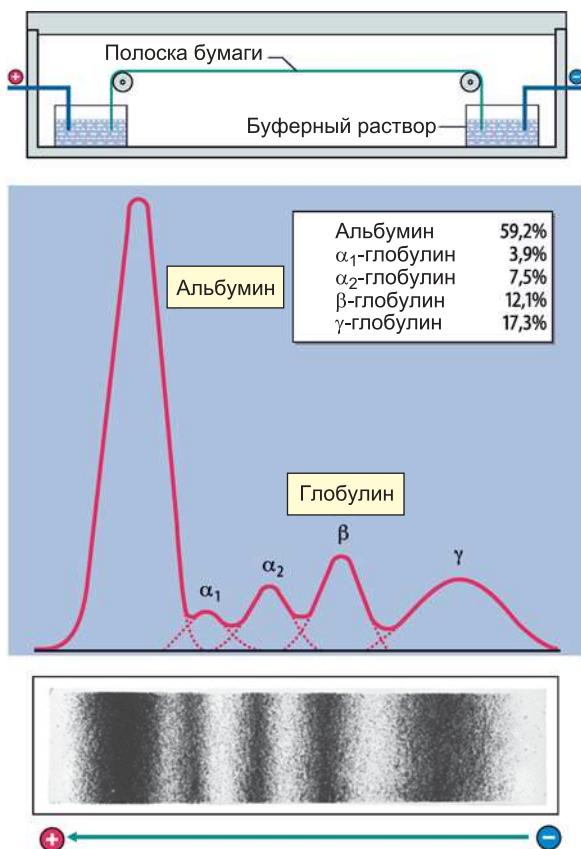


Рис. 23.1. Электрофорограмма сыворотки человека. Внизу окрашенная полоса бумаги, вверху — фотометрические кривые, процентные доли отдельных белковых фракций сыворотки и оборудование для электрофореза на бумаге

Под электрофорезом понимают разделение растворенных или суспендированных заряженных частиц в электрическом поле постоянного тока. Электролитная природа белковых молекул отчасти основана на способности к ионизации амино- и карбоксильных групп, которые, особенно в боковых цепях, несут электрические заряды, в зависимости от значения pH ($-NH_3^+$ или $-COO^-$). Еще важнее имидазольные группы гистидинов, заряд которых также зависит от pH. Скорость электрофоретической миграции белков в основном является функцией приложенного напряжения, величины и формы молекул и их электрического заряда, зависящего от того, насколько изоэлектрическая точка удалена от преобладающего в растворе значения pH. При нейтральной или щелочной реакции раствора белки движутся к аноду с различной скоростью (рис. 23.1).

Альбумин

Молекулы альбумина обеспечивают примерно 80% коллоидно-осмотического давления; кроме того, они служат переносчиками многих органических и неорганических веществ.

Концентрация. Примерно 60% всех белков плазмы составляет альбумин (35–40 г/л; **табл. 23.2**), который продуцируется исключительно в печени. Имея молекулярную массу 69 кДа,

он является одним из самых маленьких в плазме. Благодаря своей высокой концентрации альбумин обеспечивает почти 80% коллоидно-осмотического давления. При многих патологиях концентрация альбумина снижается, особенно при воспалительных заболеваниях, а также при повреждении печени и почек.

Транспортная функция. Большая общая поверхность позволяет молекулам альбумина особенно легко транспортировать вещества в крови. С альбумином связываются катионы (прежде всего Ca^{2+}), билирубин, уробилин, жирные кислоты, соли желчных кислот и некоторые посторонние для организма вещества, например пенициллин, сульфонамиды и ртуть. Так, только одна молекула альбумина может связывать 25–50 молекул билирубина.

Глобулины

! **α₁-, α₂- и β-Глобулины** служат специфическими переносчиками гормонов, липидов и минеральных веществ; **γ-глобулины** — это растворимые антитела.

α₁-Глобулины. К этой фракции относятся различные гликопротеины, которые имеют разветвленные углеводные боковые цепи, состоящие преимущественно из гексоз и гексозамина.

Важными представителями являются (табл. 23.1):

- α-липопротеины, транспортирующие липиды (ЛПВП, липопротеины высокой плотности);
- глобулин, связывающий тироксин;
- глобулин, связывающий витамин B₁₂ (трансcobаламин);
- глобулин, связывающий билирубин;
- глобулин, связывающий кортизол (транскортикотрин).

α₂-Глобулины. Представителями этой фракции являются **гаптоглобин**, функция которого состоит в связывании свободного гемоглобина, и обладающий окислительным действием **церулоплазмин**.

β-Глобулины. Представителями этой фракции являются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые служат растворителями и переносчиками веществ, нерастворимых в воде. Повышенная концентрация ЛПНП провоцирует развитие коронарной болезни сердца и закупорку периферических артерий. С β-фракцией глобулинов при электрофорезе перемещаются также металло связывающие белки, в том числе трансферрин, служащий для транспорта железа. Этот металло протеин может связывать два атома железа (Fe^{3+}) на молекулу и представляет собой транспортную форму железа. В норме насыщение сыворотки железом в форме трансферрина составляет только 30% (1 мг Fe^{3+} /1 л сыворотки). **С-реактивный белок (СРБ)** интенсивно синтезируется при воспалительных заболеваниях и представляет собой

Таблица 23.2. Белковые фракции плазмы крови человека

Белковые фракции, обнаруженные методом		Средняя концентрация		ММ кДа	IP	Физиологическая роль
электрофореза	иммуноэлектрофореза	г/л	мкмоль/л			
Альбумин	Преальбумин (транстиреин)	0,3	4,9	61	4,7	Связывание тироксина
	Альбумин	40	579	69	4,9	Коллоидно-осмотическое давление, функция переноса; пул аминокислот
α_1 -Глобулины	Кислый α_1 -гликопротеин	0,8	18,2	44	2,7	Продукт деградации тканей?
	α_1 -Липопротеин (HDL)	3,5	17,5	200	5,1	Транспорт липидов (преимущественно фосфолипидов)
α_2 -Глобулины	Церулоплазмин	0,3	1,9	160	4,4	Оксидазная активность, связывание меди
	α_2 -Макроглобулин	2,5	3,1	820	5,4	Ингибиование плазмина и протеазы
	α_2 -Глутоглобин	1	11,8	85	4,1	Связывание гемоглобина в плазме
β -Глобулины	Трансферрин	3	33,3	75–80	5,8	Транспорт железа
	β -Липопротеин (ЛПНП)	5,5	0,3–1,8	$3 \cdot 10^3$ – $2 \cdot 10^4$	—	Транспорт липидов (преимущественно холестерина)
	Фибриноген	3	8,8	340	5,8	Свертывание крови
γ -Глобулины (иммуноглобулины)	IgG	12	76,9	156	5,8	Антитела против бактериальных антигенов и чужеродного белка
	IgA	2,4	16	150	7,3	
	IgM	1,2	1,3	960		Агглютинины

ММ — молекулярная масса; IP — изоэлектрическая точка; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

классический белок острой фазы. Повышенная концентрация СРБ свидетельствует об остром или хроническом инфекционном (бактериальном) или воспалительном процессе.

γ -Глобулины. Эта очень гетерогенная фракция включает крупные антитела, или иммуноглобулины (Ig), которые медленнее всего перемещаются при электрофорезе. По химическому строению различают пять классов Ig. В плазме крови присутствуют главным образом IgG, IgA и IgM (табл. 23.2).

Соотношение альбумин/глобулин

! Альбумины и глобулины постоянно синтезируются в организме; при воспалительных заболеваниях увеличивается относительная доля глобулинов, что проявляется в увеличении скорости оседания эритроцитов.

Образование и обновление белков плазмы. При нормальном питании за 24 ч заново образуется

примерно 0,2 г альбумина и 0,2 г глобулина на 1 кг массы тела. Время полужизни альбумина составляет в среднем 19 дней, тогда как для отдельных глобулинов оно очень различно (для α - и β -глобулинов, IgA и IgM — 4–8 дней, для IgG — 20–25 дней). Для глобулинов характерны выраженные колебания в преобладающем типе и количестве, так как они в больших количествах образуются почти при всех, особенно воспалительных, заболеваниях. Общее количество белков плазмы остается, как правило, неизменным, так как увеличение доли глобулинов сопровождается примерно равным уменьшением концентрации альбумина, поэтому снижается лишь соотношение альбумин/глобулин.

Скорость оседания эритроцитов. Эритроциты оседают в несвертывающемся неподвижном образце крови, так как их удельный вес (1,096) больше, чем у плазмы (1,027). Однако они оседают медленно, так как взаимно отталкиваются из-за отрицательного поверхностного заряда. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) составляет у здоровой женщи-

ны 6–11 мм/ч, у здорового мужчины — 3–9 мм/ч. СОЭ зависит от состава белков плазмы. Снижение соотношения альбумин/глобулин сопровождается повышением СОЭ.

Повышение СОЭ. СОЭ повышается при бактериальных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях (разд. 24.3) и усиленном разрушении тканей (например, при опухолях). Сопутствующие воспалительные процессы ведут к усиленному образованию таких высокомолекулярных глобулинов, как фибриноген, γ -глобулины и белки острой фазы (см. 23.3), которые в качестве так называемых агломеринов вызывают слипание эритроцитов. Агломераты оседают быстрее, чем соответствующее число отдельных клеток.

Определение СОЭ. Определение СОЭ. При использовании стандартного метода Вестергрена из локтевой вены берут 1,6 мл крови 2-миллилитровым шприцом, содержащим 0,4 мл антикоагуланта цитрата натрия. Кровь переносят в градуированную пробирку объемом 200 мл и диаметром 2,5 мм, которую фиксируют в вертикальном положении. Высота супернатанта, свободного от эритроцитов, измеряется через 1 ч (= СОЭ).

На СОЭ влияют различные **отрицательные факторы**. Снижение гематокрита за счет уменьшения **вязкости крови** приводит к повышению СОЭ, а увеличение гематокрита — к снижению. Изменения формы эритроцитов, например при **серповидно-клеточной анемии**, или их неодинаковая форма (**пойкилоцитоз**, например при злокачественной анемии), затрудняют их слипание, что приводит к снижению СОЭ. **Стероидные гормоны** (эстроген, глюкокортикоиды) и **фармакологические препараты** (например, салицилаты) ускоряют СОЭ пока еще неизвестным способом.

Транспортирующие компоненты плазмы

Плазма крови — транспортная среда для питательных веществ, витаминов, микроэлементов и продуктов обмена веществ.

Питательные вещества, витамины и микроэлементы. Среди питательных веществ, переносимых кровью, преобладают липиды. Их концентрация (в норме 4–7 г/л) может после приема жирной пищи подниматься столь высоко (до 20 г/л), что плазма выглядит молочно-белой (**липидемия**). Примерно 80% липидов присутствует в форме глицеридов, фосфолипидов и сложных эфиров холестерина, связанных с глобулином (липопротеинов), тогда как жирные кислоты, не связанные в сложные эфиры, преимущественно образуют комплексы с альбумином.

Концентрация свободной глюкозы (независимо от ее поглощения и потребления) поддерживается на относительно постоянном уровне 0,8–1,2 г/л (4–7 ммоль/л). Аминокислоты в плазме присутствуют в средней концентрации 0,04 г/л. Витамины (разд. 37.3) и микроэлементы (разд. 37.4) транспортируются в свободной форме или будучи связанными с белком.

Продукты обмена веществ. Среди промежуточных продуктов по количеству преобладает молочная кислота. Ее концентрация в плазме (в норме 1–2 ммоль/л) повышается при недостатке кислорода и интенсивной мышечной работе. К метаболитам, подлежащим выведению из организма, относятся мочевина, креатинин, мочевая кислота, билирубин и аммиак. Они содержат азот и выводятся с мочой. При нарушении функций почек их концентрация в плазме повышается.

Коротко

Плазма крови

В 1 л плазмы крови человека содержится примерно 900–910 г воды, 65–80 г белков и 20 г низкомолекулярных веществ. Удельный вес плазмы составляет 1,025–1,029. В плазме артериальной крови pH в норме равен 7,4. В плазме венозной крови pH имеет разное значение в зависимости от метаболической активности и сдвигнут в сторону кислой реакции.

С **альбумином** связано 80% коллоидно-осмотического давления плазмы. Кроме того, как и α_1 -, α_2 - и β -глобулины, он служит в качестве переносчика. γ -Глобулины выполняют специфические защитные функции. Изменения соотношения белковых фракций плазмы могут быть выявлены с помощью электрофореза или на основе СОЭ.

Плазма содержит энергетические липиды, углеводы и аминокислоты. При приеме пищи концентрация этих веществ может может резко возрастать. Некоторые вещества (например, молочная кислота) повторно поглощаются из плазмы клетками. Азотсодержащие продукты обмена веществ выводятся из организма почками.

23.3. Эритроциты

Гемопоэз

Все форменные элементы крови развиваются из общих стволовых клеток; гемопоэз регулируется специфическими факторами роста и гормонами.

Стволовые клетки. Клетки крови имеют ограниченный срок жизни, который может составлять несколько часов (нейтрофилы), несколько месяцев (эритроциты) или много лет (лимфоцитарные клетки памяти). Состарившиеся клетки заменяются более молодыми. Процесс образования молодых клеток крови называют **гемопоэзом** (греч. *haima* — кровь; *poiein* — делать). **Генеалогическое дерево клеток крови** (рис. 23.2) показывает, что они развиваются из **плорипотентных гемопоэтических стволовых клеток**. Стволовые клетки обладают способностью к делению и, следовательно, самообновлению (**авторепродукции**), что поддерживает их постоянное существование. Помимо это-

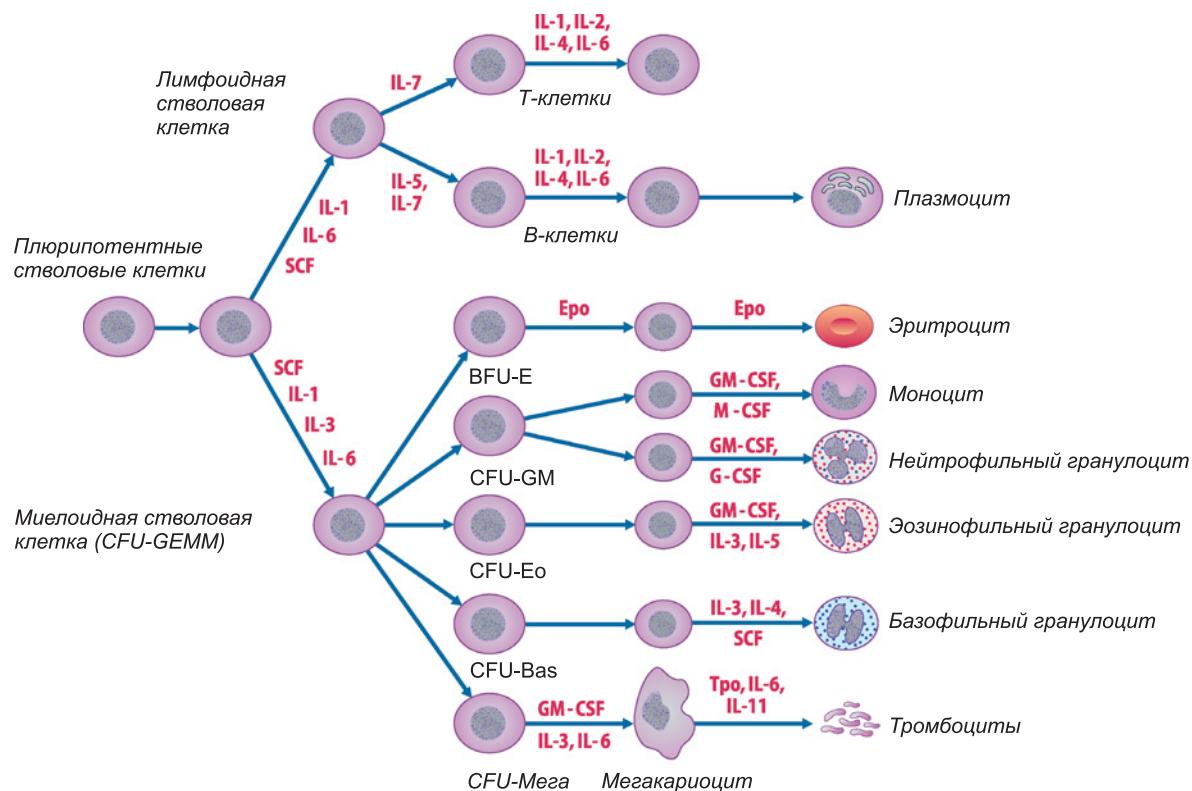


Рис. 23.2. Схема генеалогического дерева гематопоэза. На многих этапах пролиферации в костном мозге и лимфатических органах клетки крови возникают как потомки небольшого числа плюрипотентных стволовых клеток ($CD34^+$ -клетки). Специфические факторы роста (IL – интерлейкин; SCF – фактор стволовых клеток; CSF – колониестимулирующие факторы; Еро – эритропоэтин; Тро – тромбопоэтин) управляет скоростью пролиферации и дифференцированием предшественника (BFU, *burst forming unit* – бурстообразующая единица; CFU, *colony forming unit* – единица, образующая колонии) гранулоцитов (G), моноцитов (M), мегакариоцитов (M, Mega) и эритроцитов (E)

го, они дают более дифференцированных потомков. Среди их прямых потомков различают **миелоидные** и **лимфатические** клетки.

Гемопоэтические стволовые клетки в клинической практике часто называют $CD34^+$ -клетками (от англ. *cluster of differentiation*, что указывает на наличие у них определенных, обозначаемых числами мембранных белков). С использованием антител против белка $CD34$ можно накапливать гемопоэтические стволовые клетки для **трансплантации стволовых клеток**. Стволовые клетки также характеризуются **пластичностью**, т. е. могут давать начально не только мезодермальным (кровяным) клеткам, но и эндо- и эктодермальным клеткам. При лечении стволовыми клетками делается попытка путем пересадки собственных стволовых клеток (автологичная трансплантация) восстановить поврежденные ткани (например, в мозге или в сердце).

Клетки-предшественники. За миелоидными и лимфоидными стволовыми клетками следуют более специализированные клетки-предшественники. На ранних стадиях развития они морфологически не дифференцированы – все выглядят похожими на лимфоциты. Клетки-предшественники дают на-

чало колониям более дифференцированных клеток (отсюда название «колониеобразующие единицы», КОЕ). Обозначение **КОЕ-ГЕММ** свидетельствует о том, что из них вырастает клеточная колония, состоящая из многих гранулоцитов (Γ), эритроцитов (E), моноцитов (H) и мегакариоцитов (N).

Гемопоэтические факторы роста. Пролиферация и дифференцировка стволовых клеток и клеток-предшественников регулируются различными факторами роста. Некоторые из них представляют собой настоящие гормоны ирабатываются в отдаленных от костного мозга органах, таких как почки и печень, другие – **цитокины** – образуются локально гемопоэтическими клетками, фибробластами и эндотелиальными клетками (см. Приложение, табл. А5). Знание факторов роста существенно важно для клинической практики, так как некоторые – **полученные с помощью методов генной инженерии** – используются в качестве средств лечения. Среди важнейших средств, называемых в качестве лекарственных препаратов, – рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (рчГ-кСФ).

Число, форма и размер эритроцитов

! Эритроциты — безъядерные двояковогнутые диски диаметром около 7,5 мкм. В среднем на 1 л крови приходится $4,8 \times 10^{12}$ эритроцитов у женщин и $5,3 \times 10^{12}$ у мужчин.

23.1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Пул гемопоэтических стволовых CD34⁺ клеток в костном мозге в норме способен на протяжении всей жизни продуцировать достаточное число клеток-предшественников, из которых образуются различные клетки крови. Эта способность утрачивается, когда пациентам со злокачественными заболеваниями, такими как лейкозы (рак крови) или лимфомы, назначают химические препараты в высоких дозах, возможно, в сочетании с радиотерапией, поскольку при этом уничтожаются стволовые клетки.

Их потеря может быть компенсирована внутривенным введением новых стволовых клеток, которые заселяют в костный мозг (*homing*) и регенерируют гемопоэтическую ткань. Трансплантация может осуществляться аутологично, когда в распоряжении имеются здоровые криоконсервированные стволовые клетки самого пациента. При аллогенной трансплантации клетки берут от другого человека, который должен иметь сходные HLA-маркеры (человеческие лейкоцитарные антигены), чтобы предотвратить реакцию иммунокомпетентных клеток донора (реакция трансплантата против хозяина) на здоровые ткани реципиента. Однако интересно, что трансплантированные чужеродные лейкоциты также могут разрушать лейкемические клетки реципиента.

Ранее красный костный мозг, полученный из тазовых костей, трансплантировали (ТКМ) или использовали для получения стволовых клеток. В прежнее время предпочтение отдавали трансплантации стволовых клеток периферической крови (ТПСК), которая менее болезненна для донора. Поскольку в норме в крови циркулирует мало стволовых клеток, за несколько дней до взятия материала донору вводят Г-КСФ, что стимулирует выход стволовых клеток из костного мозга (мобилизацию стволовых клеток). Стволовые клетки выделяют из крови донора в системе рециркуляции путем многочасового процесса (аферез). Третий вариант, который особенно подходит для детей, — это трансплантация стволовых клеток из пуповинной крови новорожденного.

эритроцитов является красный пигмент крови гемоглобин, связывающий О₂ (разд. 34.2).

За детские годы концентрация эритроцитов изменяется. У новорожденных она высокая ($5,5 \times 10^{12}/\text{л}$) вследствие внутриутробной гипоксии (разд. 34.5), кроме того, при рождении кровь проходит через плаценту в кровеносную систему ребенка и при этом сильно обезвоживается. В последующие месяцы эритроциты плода погибают, поскольку они чувствительны к окислительному стрессу из-за поступающего от легких кислорода. Формирование эритроцитов не успевает за гибеллю фетальных эритроцитов, вследствие чего имеет место снижение их концентрации на 3-м месяце жизни примерно до $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$. У детей дошкольного и школьного возраста отмечается несколько меньшая концентрация эритроцитов, чем у взрослых женщин.

Форма. Эритроциты человека — безъядерные двояковогнутые диски, средний диаметр которых составляет 7,5 мкм, а максимальная толщина (с края) 2 мкм (рис. 23.3). По сравнению с шаро-

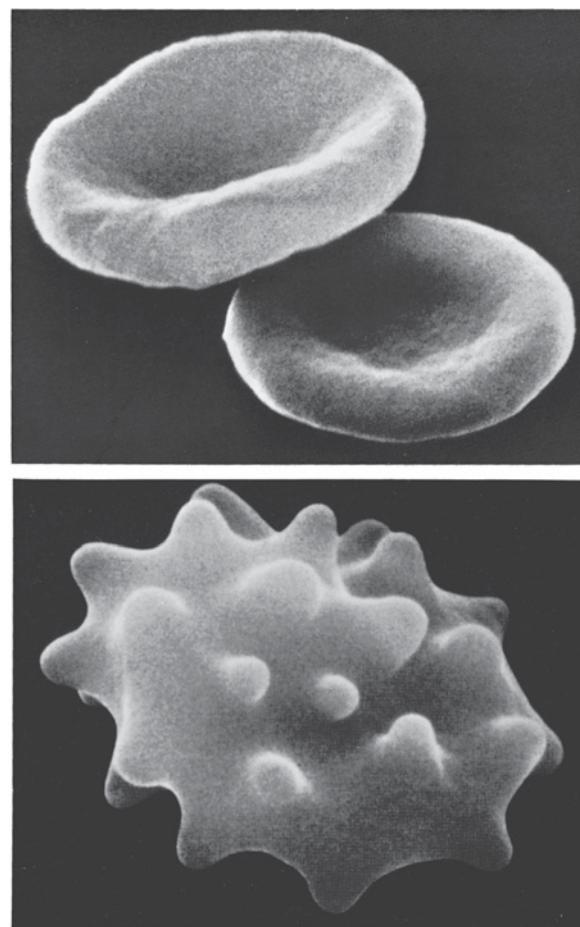


Рис. 23.3. Формы эритроцитов. Вверху: двояковогнутая дисковидная форма нормальных эритроцитов. Внизу: шиповатая форма (как плод дурмана, эхинокит), которая встречается, в частности, при внесении эритроцитов в гипертонический солевой раствор (По данным: Bessis, 1974.)

Количество эритроцитов. Большинство форменных элементов крови — это эритроциты (по объему > 99%), которых в 1 л крови у женщин в среднем насчитывается $4,8 \times 10^{12}$, а у мужчин $5,3 \times 10^{12}$ (табл. 23.2). Наряду с водой главным компонентом

видной уплощенная форма увеличивает площадь поверхности. Это облегчает газообмен при дыхании (разд. 34.1), так как диффузионная поверхность большая, а диффузионный путь короткий. Кроме того, плоские гибкие эритроциты могут при прохождении через узкие и изогнутые участки капилляров легко менять свою форму. Гибкость эритроцитов уменьшается с возрастом. Она также меньше у аномально деформированных эритроцитов, например, у **эллиптоцитов**, **сферацитов** (шаровидных) или **серповидных клеток** (см. 23.3), поэтому они часто застревают в красной пульпе селезенки, где затем деградируют.

Размер. Средний объем эритроцитов (*MCV, mean corpuscular volume*) составляет 85 фемтолитров (нормоцит). Аномально крупные эритроциты называют **макроцитами** (например, при злокачественной анемии), а аномально мелкие — **микроцитами** (например, при недостатке железа). При одновременном наличии макро- и микроцитов говорят об **анизоцитозе**. Если эритроциты обладают аномальной формой, то имеет место **пойкилоцитоз**.

Таблица 23.3. Показатели крови у взрослого человека

Параметры	Нормальное значение (пределы)	Единица*
Эритроциты	♀ 4,8 (4,0–5,2)	$10^{12}/\text{л}$
	♂ 5,3 (4,6–5,9)	$10^{12}/\text{л}$
Ретикулоциты	0,07 (0,02–0,13)	$10^{12}/\text{л}$
Гематокрит	♀ 0,42 (0,37–0,47)	
	♂ 0,47 (0,40–0,54)	
Гемоглобин	♀ 140 (120–160)	г/л
	♂ 160 (140–180)	г/л
MCV	85 (80–96)	
MCH	30 (27–34)	
MCHC	340 (300–360)	
Лейкоциты	7 (4–10)	
Гранулоциты	4,4 (2,5–7,5)	$10^9/\text{л}$
	— нейтрофильные	$10^9/\text{л}$
	— эозинофильные	$10^9/\text{л}$
— базофильные	0,04 (0,01–0,1)	$10^9/\text{л}$
Моноциты	0,5 (0,2–0,8)	$10^9/\text{л}$
Лимфоциты	2,2 (1,5–3,5)	$10^9/\text{л}$
Тромбоциты	250 (150–400)	$10^9/\text{л}$

* В клинической практике: $10^{12} = \text{T} - \text{тера}$, $10^9 = \Gamma - \text{гига}$

(например, при злокачественной анемии или таласемии).

Картина красной крови. Наряду с гематокритом, концентрацией гемоглобина, числом кровяных клеток и MCV, к основополагающим параметрам крови (табл. 23.3) относятся среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (*MCH, mean corpuscular hemoglobin*) и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (*MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration*). MCH показывает рассчитанную среднюю массу гемоглобина в отдельном эритроците (30 пг — нормохромная, > 34 пг — гиперхромная, < 27 пг — гипохромная).

Значение MCHC даже у больных редко отличается от нормы (на 300 – $360 \text{ г} \times 1 \text{ л}^{-1}$).

■■■ **Подсчет эритроцитов.** Определение числа эритроцитов с помощью микроскопа и **счетной камеры** в настоящее время практически не производится. Вместо этого для подсчета клеток используют **автоматические анализаторы**. В этом случае концентрация эритроцитов в разведенной суспензии определяется либо по степени рассеивания проходящего лазерного луча (проточная цитометрия), либо по изменению электрической проводимости при прохождении клеток через тонкую трубочку. Анализаторы рассчитывают гематокрит, MCV, MCH и MCHC.

Эритропоэз

! Формирование эритроцитов контролируется гормоном эритропоэтином, основным источником которого служат почки; экспрессия гена эритропоэтина усиливается при тканевой гипоксии.

Жизненный цикл эритроцитов. Эритроциты образуются в гемопоэтических тканях, т. е. в желточном пузыре (до 6-й недели после зачатия) у эмбриона, у плода — в печени (с 6-й недели и до рождения) и селезенке (с 15-й недели и до рождения) и, наконец (с 18-й недели), в красном костном мозге плоских и коротких kostей (почти исключительно со 2-го месяца после рождения). Среди **предшественников эритроцитов** различают клетки нескольких стадий дифференцировки и созревания (в том числе КОЭ-Э и эритробласты) от миелоидных стволовых клеток до молодых безъядерных эритроцитов, которые выходят из костного мозга как ретикулоциты (рис. 23.2). Эритроциты циркулируют в крови 100–120 дней. Затем они разрушаются фагоцитирующими клетками в костном мозге, печени и селезенке. Примерно 0,8% из $2,5 \times 10^{13}$ эритроцитов взрослого человека обновляются за 24 ч. Это означает, что образование эритроцитов (эритропоэз) происходит со скоростью $1,6 \times 10^8$ эритроцитов в минуту.

Регуляция. После кровопотери или при заболеваниях, сопровождающихся снижением продолжительности жизни эритроцитов, скорость эритропоэза может увеличиваться. Эффективным стимулом

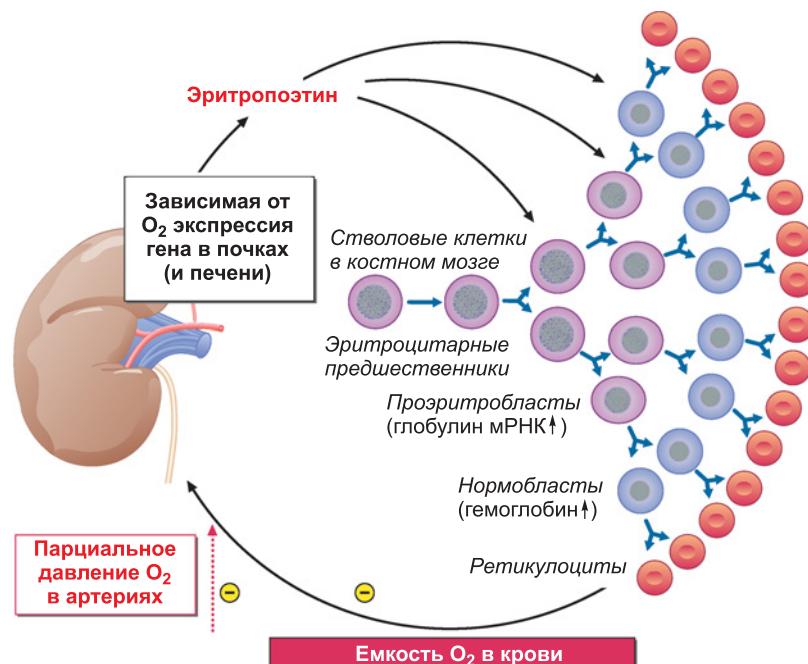


Рис. 23.4. Регуляция эритропоэза. Синтез гормона эритропоэтина в почках зависит от снабжения О₂ (по принципу обратной связи) и стимулирует рост предшественников эритроцитов в костном мозге, что приводит к повышению концентрации эритроцитов в крови (и следовательно, кислородной емкости крови)

при этом является снижение парциального давления О₂ в ткани (**тканевая гипоксия**). В таких условиях в плазме можно обнаружить эритропоэтин (Epo) — гликопротеиновый гормон (30 кДа; 165 аминокислот, 40% углеводов), который специфически усиливает эритропоэз.

Эритропоэтин образуется прежде всего в **почках**, а именно в перитубулярных фибробласто-подобных клетках. При недостатке О₂, например, в результате кровопотери или при нахождении на большой высоте над уровнем моря, увеличивается образование эритропоэтина (рис. 23.4). В небольших количествах эритропоэтин образуется также в других органах (печени, головном мозге). В **эмбриональный период** основным местом синтеза этого гормона является **печень**.

HIF-2. Экспрессия гена эритропоэтина стимулируется индуцируемым гипоксией фактором транскрипции 2 (HIF-2), который стабилизируется недостатком О₂. HIF-2 и его изоформа HIF-1 активируют множество генов, продукты трансляции которых защищают организм от недостатка О₂ и глюкозы (в дополнение к эритропоэтину: фактор роста эндотелия сосудов VEGF, различные гликолитические ферменты и мембранные транспортеры глюкозы).

Действие эритропоэтина. Эритропоэтин связывается со специфическими гомодимерными трансмембранными рецепторами (Epo-R) на клетках-мишениях. За счет связывания эритропоэтина с Epo-R активируются внутриклеточные тирозинкиназы, которые стимулируют сигнальные

молекулы, предотвращающие запрограммированную гибель (апоптоз) предшественников эритроцитов в костном мозге (рис. 23.4). Клетки вступают на путь **пролиферации** и **дифференцировки**, за счет чего увеличивается число эритробластов, синтезирующих гемоглобин. Наконец, нормобlastы выталкивают свое ядро в окружающее межклеточное пространство и созревают, превращаясь при этом в ретикулоциты (см. ниже). Увеличение концентрации эритропоэтина через 3–4 дня приводит к ретикулоцитозу. В его отсутствие эритроциты не могут образовываться.

Другие гормоны. Гормоны щитовидной железы (T₃, T₄) стимулируют продукцию эритропоэтина, андрогенов и соматомединых (инсулиноподобных факторов роста, *insulin like growth factors*) в костном мозге. Зависимые от пола различия в гематокrite, массе эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови мужчин и женщин (см. выше) связаны прежде всего с усилением эритропоэза **андрогенами**.

Ретикулоциты. С помощью прижизненного окрашивания (например, бриллиантовым крезиловым синим или метиленовым синим) можно показать наличие в ретикулоцитах гранулярных или **ретикулярных структур** (*substancia granuloreticulo-filamentosa*), состоящих из рибосомной РНК и органелл. Ретикулоциты могут быть крупнее, чем эритроциты. В течение 1–2 дней ретикулоциты теряют свою ретикулярную структуру и созревают в свободные от органелл эритроциты. Число и концентрация ретикулоцитов в крови дают диагностическую информацию об активности эритропоэза.

В норме доля ретикулоцитов составляет 1–1,5% от красных кровяных телец (абсолютные значения: $20\text{--}130 \times 10^9$ на 1 л). Подавление эритропоэза ведет к уменьшению числа ретикулоцитов и стимулирует увеличение их размера. В экстремальных случаях доля ретикулоцитов может увеличиваться до 40% от содержания красных телец в крови.

Анемия

! Недостаток железа вызывает гипохромную макроцитарную анемию, недостаток витамина B_{12} или фолиевой кислоты — гипохромную макроцитарную анемию; анемии также возникают в результате повышенного гемолиза или первичной недостаточности костного мозга.

Содержание железа. Из 3–4 г находящегося в организме железа примерно 70% входят в состав гемоглобина (разд. 34.2). Железо, высвобождающееся из гема при разрушении старых эритроцитов, связывается в плазме крови гликопротеином трансферрином (общее количество примерно 3 мг), транспортируется в костный мозг и повторно используется для синтеза гемоглобина. В норме насыщение плазмы трансферрином у взрослого человека составляет 20–30%. Предшественники эритроцитов (и других клеток) обладают специфическими рецепторами к трансферрину (TfR), с помощью которых они поглощают трансферрин вместе с Fe^{3+} путем эндоцитоза. После отщепления Fe^{3+} комплекс трансферрин–TfR транспортируется назад в мембрану (рециклирование) и свободный от железа трансферрин (апотрансферрин) выходит в межклеточное пространство.

Макрофаги и гепатоциты содержат около 0,7 г железа, связанного с ферритином (до 4500 Fe^{3+} на молекулу ферритина). В норме организм теряет только 1–2 мг железа в день, которые должны быть замещены железом из пищи (рис. 23.5). В среднем в тонком кишечнике (прежде всего в двенадцатиперстной кишке) всасывается около 1,2 мг негемового железа и 0,4 мг гемового железа. Поступление железа из энтероцитов кишечника и макрофагов осуществляется за счет транспортного белка ферропортина. Активность ферропортина подавляется гормоном гепсидином, продуцируемым гепатоцитами. Гепсидин представляет собой белок острой фазы, состоящий из 25 аминокислот, который присоединяется к ферропортину, после чего последний интерниализуется и протеолитически деградирует.

Анемия, связанная с недостатком железа. Дефицит железа широко распространен (примерно у 40% населения) в развивающихся странах и является основной причиной анемий и в индустрально-развитых странах. При дефиците железа образуются мелкие эритроциты с пониженной массой гемоглобина (**гипохромная макроцитарная анемия**).

Недостаток железа могут вызывать:

- недостаточное содержание элемента в пище (особенно часто у грудных детей);
- **сниженное поглощение железа** из пищеварительного тракта (например, при синдроме мальабсорбции);
- **хроническая кровопотеря** (например, при интенсивных менструальных кровотечениях, а также при язвах или злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта);

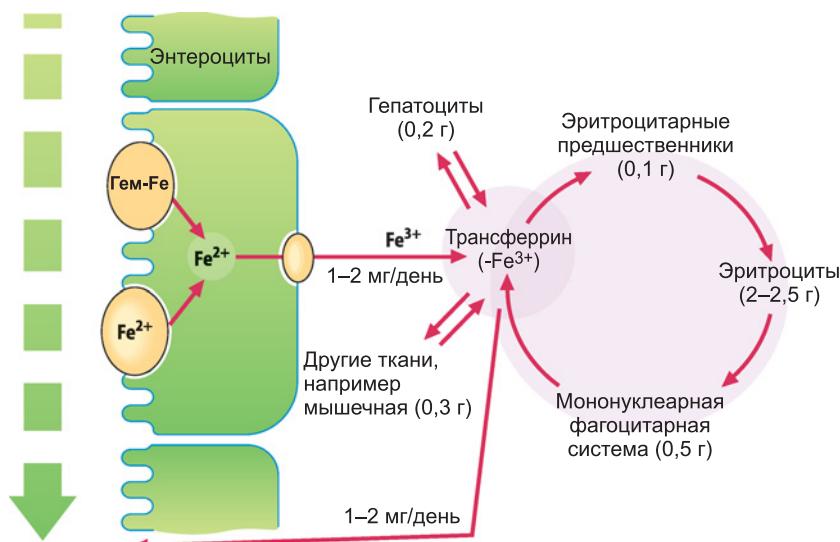


Рис. 23.5. Круговорот железа. Около 70% всего железа содержится в гемоглобине, остальные 30% — в других гемсодержащих белках или же связаны с ферритином в гепатоцитах и макрофагах. В плазме крови Fe^{3+} переносится трансферрином. Ежедневно 1–2 мг железа с помощью специальных белков-переносчиков поглощается в виде Fe^{2+} или гема в двенадцатиперстной кишке; таким образом восполняется утрата клетками железа

■ функционально в результате **воспалений** с повышенным образованием гепсидина (анемия хронических заболеваний).

Мегалобластические анемии. Отличительная особенность этих анемий — наличие аномально крупных эритроцитов (мегалоцитов, или макроцитов) и их незрелых предшественников (мегалобластов) в крови или в костном мозге. Причина аномалии — **недостаток витамина В₁₂** (пернициозная анемия) или **фолиевой кислоты** в пище или нарушение их усвоения. Оба витамина необходимы для пролиферации клеток (и синтеза ДНК).

Почечная анемия. Недостаток эритропоэтина при хронической почечной недостаточности приводит при отсутствии лечения к нормохромной нормоцитарной анемии. Однако с последней можно успешно бороться путем лечения рекомбинантным эритропоэтином (рЧЭПО).

Апластическая анемия. Апластические анемии и **панцитопении** характеризуются тем, что, несмотря на наличие всех веществ, необходимых для кроветворения, гемопоэз в костном мозге снижен. При апластических анемиях происходит уменьшение числа только эритроцитов, при панцитопениях — всех клеток крови, образующихся в костном мозге. Причинами панцитопений могут быть повреждения костного мозга ионизирующими излучениями (при радиотерапии), клеточные яды (цистостатики, бензол и т. д.) или замещение здоровых тканей опухолевыми.

Гемолитические анемии. Болезни, при которых происходит интенсивное разрушение эритроцитов (гемолиз), могут вызывать гемолитическую анемию. Эритроциты могут лопаться (аналогично некрозу клеток, содержащих ядра) или гибнуть (аналогично апоптозу клеток, содержащих ядра). При программируемой гибели эритроциты смерщиваются и экспонируют фосфатидилсерин в своей клеточной мембране (**эрингтоз**). Клетки, которые несут фосфатидилсерин на своей мембране, распознаются макрофагами, подвергаются фагоцитозу и разрушаются. К гемолизу и/или эрингтозу приводят также наследственные заболевания: **шаровидно-клеточная анемия**, **серповидно-клеточная анемия** и **талассемии**, а также малярия, сепсис, отравления (в том числе свинцом, медью), аутоиммунные реакции против эритроцитов (разд. 24.3) и несовместимость резус-факторов при фетальном эритробластозе.

23.2. Анемии

Патология. Анемия — симптом заболеваний различной природы, а не самостоятельное заболевание. Это понятие относится к снижению (общего) объема циркулирующих эритроцитов (малокровие), в клинической практике оно используется для обозначения пониженной концентрации гемоглобина

в крови. При анемии может уменьшаться как число эритроцитов, так и содержание гемоглобина в отдельных эритроцитах.

Формы. Анемии — следствие врожденной аномалии, недостатка витаминов или железа, недостаточной продукции эритропоэтина, отравления, облучения или воспалительного или неопластического заболевания. **Нарушение образования эритроцитов** характеризуется низким уровнем ретикулоцитов ($< 20 \times 10^9/\text{л}$). **Гемолитические анемии** отличаются повышенным числом ретикулоцитов и измененными параметрами оборота гемоглобина (непрямой билирубин \uparrow , лактатдегидрогеназа сыворотки \uparrow , гаптоглобин \downarrow).

Симптомы. Симптомы хронической анемии обусловлены сниженным снабжением тканей О₂. Пациенты страдают от утомляемости, одышки, тахикардии, головной боли и головокружений, у них снижена работоспособность. Кроме того, у пациентов наблюдается бледность кожи и слизистых оболочек. Другие симптомы могут быть связаны с причинами анемии (например, жжение на языке при недостатке витамина В₁₂, желтуха при гемолизе).

После **острого кровотечения** концентрация гемоглобина в крови сначала остается нормальной. Клинические симптомы при этом определяются прежде всего гиповолемией, в итоге может наступить циркуляторный шок.

Метаболическая активность эритроцитов

! Зрелые безъядерные эритроциты получают АТФ анаэробным путем в процессе гликолиза; НАД-Н и НАДФ-Н действуют как антиоксиданты.

Анаэробный синтез АТФ. Поскольку эритроциты не имеют митохондрий, они зависимы от анаэробного расщепления глюкозы, которую получают через транспортер глюкозы 1 (GLUT 1). Наряду с АТФ, необходимым для активного транспорта ионов через мембрану эритроцитов, в ходе гликолиза образуются такие восстановители как НАД-Н (восстановленный никотинамидадениндинуклеотид) и — в пентозофосфатном цикле — НАДФ-Н (восстановленный никотинамидадениндинуклеотид-фосфат).

Восстановители. НАД-Н используется, помимо прочего, для восстановления постоянно образующегося из-за самоокисления ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$) **метте-моглобина** (гемиглобина) до гемоглобина, способного транспортировать О₂. НАДФ-Н используется для восстановления присутствующего в эритроцитах глутатиона. Легко окисляемый **глутатион**, в свою очередь, защищает от окисления внутриклеточные белки с SH-группами, в частности молекулы гемоглобина и белки мембранных эритроцитов.

■ ■ ■ **Недостаток Г6Ф-ДГ.** Недостаток в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6Ф-ДГ) — наиболее ча-

стый наследственный ферментативный дефект. Он сцеплен с X-хромосомой. Заболевание проявляется в периодических эпизодах гемолиза, которые могут быть вызваны инфекциями или приемом определенных лекарств (сульфонамидов) и питательных веществ (конских бобов).

Биофизические свойства

! Эритроциты могут изменять свою форму и объем в зависимости от осмотических условий.

Проницаемость. Мембрана эритроцитов представляет собой эластичную молекулярную мозаику, состоящую из белков, глико- и липопротеидов и липидных участков. Проницаемость мембранны эритроцитов (толщиной около 10 нм) для анионов примерно в 1 млн раз больше, чем для катионов.

Мембранные белки. Эритроциты проходят по капиллярам, ширина просветов которых меньше, чем их собственный диаметр (7,5 мкм). С внутренней стороной мембранны эритроцитов расположены структурные белки, которые обеспечивают им способность к легкой деформации. Особенно важными структурными белками являются **спектрин**, состоящий из двух длинных параллельно расположенных скрученных гибких цепей и способный образовывать олигомеры, **актин** и **протеин 4.1**. Сеть из этих белков прикрепляется к мемbrane или к специальным белкам-мостикам, таким как **протеин 4.2**, или **анкирин**, который соединяет спектрин с белком полосы 3 ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменник) на мемbrane эритроцитов. Генетически обусловленный дефект одного из этих белков может приводить к внутри- или внесосудистому гемолизу, например при наследственном эллипсоцитозе или сфероцитозе (круглоклеточной анемии).

Оsmотические свойства. В гипертонической среде эритроциты теряют воду. За счет образования складок мембран эритроциты приобретают **формы, напоминающие шиповатые плоды дурмана** (рис. 23.3). В гипотонической среде эритроциты, напротив, набухают и их форма приближается к шаровидной (сфеноциты). В итоге мембра разрывается и гемоглобин высвобождается (**осмотический гемолиз**). Примерно 50% эритроцитов здорового человека гемолизируют в гипотоническом водном растворе при концентрации NaCl 4,3 г/л. При определенных дефектах мембранны эритроцитов или синтеза гемоглобина осмотическая устойчивость снижается и может развиться гемолитическая анемия.

23.3. Серповидно-клеточная анемия

Причины и патология. Причина серповидно-клеточной анемии — замена глутамата в 6-м положении β -цепи гемоглобина на валин. У **гомозиготных носителей гена серповидно-клеточной анемии** до 50%

нормального гемоглобина А (HbA), который представляет собой тетramerную молекулу, имеющую по две α - и две β -глобулиновые цепочки, замещены на гемоглобин S (HbS). Растворимость дезоксигенированного HbS составляет лишь около 4% от растворимости HbA. При отдаче O_2 (**дезоксигенации**) гемоглобином, присутствующим в эритроцитах в виде концентрированного раствора, HbS образует **волокнистый осадок**, который деформирует эритроциты, превращая их в серповидные клетки.

Последствия. Из-за плохой способности к изменению формы серповидные эритроциты могут закупоривать мелкие сосуды. Следствиями могут быть, в частности, почечная недостаточность, инфаркт миокарда и т. д. Пациенты страдают прежде всего от кислородной недостаточности (гипоксии, например при низком давлении O_2 в самолете).

■■■ Гемолизирующее действие некоторых видов мыла, сапонина и синтетических моющих средств основывается на снижении поверхностного натяжения между водной и липидной фазами мембранны. Липиды эмульгируются и выходят из мембранны. Из-за брешей в мембранных клетки подвергаются гемолизу. Органические растворители, такие как хлороформ, эфир и другие, также вызывают выход липидных компонентов из мембранны и тем самым гемолиз.

Коротко

Эритроциты

Большая часть форменных элементов крови представлена эритроцитами. Эти двояковогнутые диски содержат высококонцентрированный раствор гемоглобина, необходимый для транспорта O_2 , но не содержат органелл. Благодаря сложной сети ассоциированных с мембраной белков эритроциты могут деформироваться и проходить через узкие капилляры. Они циркулируют в крови 100–120 дней, после чего подвергаются фагоцитозу. Стареющие эритроциты постепенно заменяются молодыми, которые созревают как потомки гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников в эритропоэтических тканях. Для пролиферации и дифференцировки эритроцитарных предшественников необходим эритропоэтин — гликопротеиновый гормон, образующийся преимущественно в почках.

Картина красной крови включает сведения о концентрации гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в крови, а также о гематокrite. Для дифференциальной диагностики анемий достаточно знать средний объем (MCV) и массу гемоглобина (MCH) в отдельных эритроцитах.

Анемии возникают при недостаточном образовании или избыточной потере эритроцитов. Первое имеет место при недостатке железа, витамина B_{12} , фолиевой кислоты или эритропоэтина (при хронической почечной недостаточности).

Химиотерапия вызывает гипопролиферативную анемию. При кровотечениях различают острые и хронические анемии. Гемолитические анемии могут иметь наследственный характер (ферментативные или мембранные дефекты).

23.4. Лейкоциты

Нормальные характеристики и общие свойства

! Кровь здорового взрослого человека содержит в среднем 7×10^9 лейкоцитов в 1 л; лейкоциты (гранулоциты, моноциты и лимфоциты) — амебоидные подвижные клетки, способные мигрировать в воспаленные ткани.

Число лейкоцитов. Лейкоциты, или белые (бесцветные) кровяные тельца, имеют ядра и не содержат гемоглобин. У здорового взрослого человека в литре крови их циркулирует в среднем 7×10^9 (7000/мкл). В противоположность относительно постоянному числу эритроцитов, число лейкоцитов в крови колеблется в зависимости от времени суток и активности организма. При $> 1 \times 10^{10}/\text{л}$ лейкоцитов ($> 10\,000/\text{мкл}$) говорят о **лейкоцитозе**, при $< 4 \times 10^9/\text{л}$ ($< 4000/\text{мкл}$) — о **лейкопении**. Лейкоцитоз имеет место прежде всего при воспалительных заболеваниях и — в самой тяжелой форме — в случае лейкозов. У грудных детей и дошкольников в норме число лейкоцитов несколько выше (при мерно 1×10^{10} , или 10 000/мл), чем у взрослых.

Виды лейкоцитов и их образование. С морфологической и функциональной точек зрения и по месту образования различают три основных вида лейкоцитов: гранулоциты, моноциты и лимфоциты (табл. 23.3). Все они — так же как эритроциты и тромбоциты — являются потомками плuriпотентных гемопоэтических стволовых клеток. Предшественники лимфоцитов первыми ответвляются от общей линии стволовых клеток (рис. 23.2), гранулоциты и моноциты формируются в костном мозге под воздействием определенных гликопротеиновых гормонов мезенхимального происхождения (**КСФ, колониестимулирующие факторы**; см. Приложение, табл. А5).

Наличие. Наибольшее число лейкоцитов ($> 50\%$) находится вне сосудов, а более 30% — в костном мозге. Очевидно, что кровь для этих клеток — за исключением базофильных гранулоцитов (см. ниже) — представляет преимущественно транзитный путь от мест образования в костном мозге и в лимфоидной ткани к местам функционирования.

Миграция. Лейкоциты способны к амебоидному движению. Они могут выходить через стенки сосудов (**лейкодиапедез**). Лейкоциты мобилизуются определенными веществами эндогенного и бактериального происхождения (**хемотаксис**) и мигрируют в направлении увеличения концентраций этих веществ, т. е. к месту заражения или воспаления. В частности, хемотаксическим действием обладают интерлейкин-8, фактор комплемента С5а (разд. 24.1), эйказаноиды (см. ниже) и фактор,

активирующий тромбоциты (PAF, лейкоцитарный фосфолипид).

Фагоцитоз. Фагоциты могут окружать и поглощать инородные тела. Они располагают — в зависимости от вида лейкоцитов — ферментами, ускоряющими процесс деградации (в том числе гидропероксидазами, протеазами, амилазами, липазами и нуклеотидазами).

Подсчет лейкоцитов. Число лейкоцитов определяется или автоматически, или с помощью микроскопа в счетных камерах. При обоих методах подсчитывают ядра лейкоцитов после гемолиза в гипотоническом растворе. Для определения **числа отдельных видов лейкоцитов** в крови высушенный на воздухе мазок капиллярной крови на предметном стекле окрашивают стандартизованными смесями из кислых и щелочных красителей (например, по Гимзе) и дифференцируют под микроскопом отдельные виды лейкоцитов (дифференциальная картина крови). Без микроскопа различные виды лейкоцитов можно определять методом проточной цитометрии. Для этого материал маркируют с помощью специфических антител.

Гранулоциты

! Гранулоциты играют важную роль при неспецифической защите от возбудителей болезней; различают нейтрофильные, эозинофильные и базофильные гранулоциты.

Виды гранулоцитов. Примерно 60% лейкоцитов крови составляют гранулоциты. В соответствии с окрашиванием гранул в цитоплазме различают нейтрофильные, эозинофильные и базофильные гранулоциты (табл. 23.3). Гранулоциты берут начало в костном мозге (**миелоидные лейкоциты**). Диаметр гранулоцитов в препарате мазка крови составляет 10–17 мкм.

Нейтрофильные гранулоциты. Почти все гранулоциты — нейтрофилы, также называемые **полиморфноядерными нейтрофильными гранулоцитами (ПЯНГ)**. Среднее время их циркуляции в крови составляет всего 6–8 ч. Примерно 50% ПЯНГ, находящихся внутри сосудов, не циркулируют, а прикрепляются к эндотелиальной стенке, чаще всего сосудов легких и селезенки. Эти покоящиеся клетки в стрессовых ситуациях могут быть быстро мобилизованы (под действием кортизола и адреналина). В начале острых инфекций число ПЯНГ возрастает особенно быстро. Другим признаком инфекции является увеличение числа метамиелоцитов (палочкоядерных или «молодых») в белой картине крови (так называемый **сдвиг влево**).

ПЯНГ обладают важными функциями во врожденной неспецифической системе защиты (разд. 24.1). При активации они продуцируют, помимо прочего, активные формы O_2 , простагландины и лейкотриены (разд. 2.6), которые вызывают воспаление (гл. 7; см. 23.4), сосудистые реакции

и боль. Гранулы ПЯНГ содержат также лизоцим, который атакует бактериальные стенки, противомикробные пептиды и лактоферрин. Концентрация высвобождающейся при распаде нейтрофилов сериновой протеазы **ПЯНГ-эластазы** в сыворотке служит диагностическим показателем тяжести воспаления.

Эозинофильные гранулоциты. Около 2–4% лейкоцитов крови являются эозинофилами. Продолжительность их пребывания в крови составляет 4–10 ч, продолжительность жизни — около 10 дней. Число эозинофилов в крови колеблется и демонстрирует выраженный **24-часовой ритм**. В дневное время этих клеток примерно на 20% меньше, а в полночь примерно на 30% больше, чем в среднем за 24 ч. Колебания обусловлены циркадианными ритмами синтеза кортизола (разд. 21.5). Повышение концентрации глюкокортикоида ведет к уменьшению числа эозинофилов в крови, а ее снижение, напротив, к увеличению. Эозинофилы содержат крупные овальные ацидофильные гранулы с липидами и белками, которые могут уничтожать паразитов (например, червей). **Эозинофилия** (увеличение числа эозинофилов) в частности наблюдается при **аллергических** реакциях **сверхчувствительности**, паразитарных инфекциях и аутоиммунных заболеваниях, при которых образуются антитела против собственных клеток организма (разд. 24.3).

Базофильные гранулоциты. Около 0,5–1% лейкоцитов крови составляют базофилы. Продолжительность их пребывания в крови достигает 12 ч. Цитоплазма содержит базофильные гранулы с гепарином и гистамином. После поступления в организм жиров с пищей число базофилов в периферической крови увеличивается. Гепарин (разд. 23.6) активирует липопротеинлипазы и, таким образом, жировой обмен после поступления жиров. Активированные базофилы высвобождают из гранул **гистамин**. Это может привести к развитию таких аллергических симптомов, как расширение сосудов, покраснение кожи, образование сыпи и в некоторых случаях спазмы бронхов (разд. 24.3).

Моноциты

! Моноциты и тканевые макрофаги объединяются в систему мононуклеарных фагоцитов.

Макрофаги. Крупные моноциты (диаметр в мазках крови 12–20 мкм) составляют 2–10% лейкоцитов крови. Они превосходят все прочие лейкоциты по способности к фагоцитозу. Моноциты мигрируют примерно через 2–3 дня из крови в окружающую ткань, где они пребывают в **течение нескольких месяцев** в качестве **тканевых макрофагов**. Особенно много тканевых макрофагов находится в лимфатических узлах, стенках альве-

ол и синусах печени, селезенки и костного мозга. Моноциты и тканевые макрофаги образуют как **систему мононуклеарных фагоцитов** (ранее называвшаяся ретикулоэндотелиальной системой) цитотоксические вещества, лейкотриены и цитокины (см. Приложение, табл. А5). Помимо этого, макрофаги имеют антигенпрезентирующую функцию (разд. 24.2).

23.4. Воспаление

Симптомы. Уже античная медицина трактовала воспаление как ответ ткани на повреждение с симптомами *dolor* (боль), *rubor* (покраснение), *calor* (повышенная температура), *tumor* (припухлость) и *functio laesa* (нарушенная функциональная деятельность).

Причины. Местные воспалительные реакции вызываются прежде всего активацией и миграцией лейкоцитов и повышенным синтезом простагландинов и лейкотриенов. Системным действием обладают различные иммуномодулирующие белки (цитокины), которые продуцируются прежде всего активированными лейкоцитами и тканевыми макрофагами. Цитокин интерлейкин 6 (IL-6) стимулирует в печени синтез белков острой фазы (в том числе С-реактивный белок, сывороточный амилоид A, гаптоглобин, фибриноген, кислый α_1 -гликопротеин, гепсидин). Таким образом, лабораторная диагностика позволяет выявить воспаление на основе следующих показателей: лейкоцитоз, смещение профиля белков сыворотки в электрофорезе, увеличение СОЭ, увеличение количества белков острой фазы, а также концентрации нейтральных протеаз (прежде всего РМН-эластазы) в плазме.

Лимфоциты

! Лимфоциты отвечают за специфическую иммунную защиту; они формируются из предшественников **В-клеток** в костном мозге и **T-клеток** в тимусе.

Формирование лимфоцитов. До 20–50% лейкоцитов крови взрослого человека представлено лимфоцитами, у маленьких детей их больше 50%. Предшественники лимфоцитов, происходящие из **лимфатических стволовых клеток** (рис. 23.2) приобретают в центральных лимфоидных органах — **костном мозге** и **тимусе** — свои типичные свойства (иммунологическое «обучение»). Лимфоциты, предшественники которых созревают только в костном мозге, называют **В-лимфоцитами** или **В-клетками** (от англ. *bone marrow* — костный мозг). Лимфоциты, предшественники которых созревают в костном мозге, а затем в тимусе, обозначаются как **T-лимфоциты**, или **T-клетки**.

Система В-клеток. Примерно 15% лимфоцитов в крови — это В-клетки. Они отвечают за **специ-**

Физический гуморальный иммунитет, т. е. защиту от патогенов за счет растворимых антител. Для этого они оседают в ткани как плазматические клетки (разд. 24.2).

Система Т-клеток. Около 70–80% лимфоцитов в крови — это Т-клетки. Они отвечают за **специфический клеточный иммунитет** (разд. 24.2). Т-клетки не циркулируют в крови и лимфе постоянно, а находятся во вторичных лимфоидных органах — **лимфатических узлах и селезенке**. После антигенной стимуляции они размножаются и дифференцируются либо в Т-эффекторы, либо в долгоживущие Т-клетки памяти (разд. 24.2).

Нулевые клетки. Примерно 10% лимфоцитоподобных клеток в крови не могут быть однозначно отнесены ни к В-, ни к Т-клеткам в соответствии с их поверхностными маркерами.

Патофизиология лейкоцитов

! При инфекционных заболеваниях число лейкоцитов разных типов возрастает характерным образом (лейкоцитоз); больные с лейкоцитарной недостаточностью (лейкопенией) предрасположены к бактериальным заболеваниям.

Лейкоцитоз. При острых бактериальных инфекциях стимулируется синтез определенных гемопоэтических факторов роста (прежде всего Г-КСФ и ГМ-КСФ). Как правило, сначала наблюдается нейтрофилия с уменьшением числа лимфоцитов и эозинофилов (нейтрофильная фаза). Затем имеет место моноцитоз (моноцитарная фаза). Наконец, инфекция постепенно заканчивается лимфоцитозом и эозинофилией (лимфоцитарно-эозинофильная фаза выздоровления). Хронические инфекции вызывают лимфоцитоз.

Лейкопения. Аномальный недостаток лейкоцитов — лейкопения — приводит к ослаблению защиты организма от бактерий. Лейкопения часто затрагивает коротковивущие нейтрофилы. Как и при формировании эритроцитов, физические (например, ионизирующее излучение) или химические (такие как бензол, цитостатики и т. д.) повреждающие факторы тормозят пролиферацию и созревание стволовых клеток или детерминированных клеток-предшественников в костном мозге. Для лечения лейкопений обычно назначают рекомбинантный Г-КСФ.

Лейкемия. Под лейкемией понимают неконтролируемое размножение лейкоцитов. Эти клетки крови, образующиеся в слишком большом количестве, чаще всего недифференцированы и не в состоянии выполнять свои физиологические функции, особенно при защите от бактерий. По происхождению клеток различают миелоидные и лимфатические лейкозы.

Коротко

Лейкоциты

Белые кровяные клетки, содержащие ядра, выполняют важную задачу — распознают, инактивируют и элиминируют инородные тела и возбудителей болезней (бактерии, вирусы, грибы, гельминты, опухолевые клетки). Для выполнения этой задачи существуют различные виды лейкоцитов — в зависимости от их происхождения (миелоидное или лимфоидное) и их функции (неспецифическая или специфическая или же **врожденный** или **приобретенный иммунитет**). Нейтрофильные гранулоциты (с полиморфными ядрами) и моноциты особенно активны при острой борьбе с бактериями: привлекаемые хемотаксическими веществами (цитокинами и факторами комплемента), они проникают через стенку сосудов (диапедез) и фагоцитируют возбудителей болезней. Кроме того, они продуцируют медиаторы воспаления (в том числе лейкотриены, простагландин Е₂, цитокины). Эозинофильные гранулоциты специализируются на уничтожении паразитов. Базофильные гранулоциты высвобождают противовоспалительные вещества (прежде всего гистамин), тогда как иммуноглобулины (класс Е), которыми насыщена их мембрана, атакуют соответствующие антигены. В-лимфоциты отвечают за специфический гуморальный иммунитет (образование антител), а Т-лимфоциты — за специфический клеточный (уничтожение, образование цитокинов) иммунитет.

Нормальные значения

Из лейкоцитов, которых в крови в среднем содержится $7 \times 10^9/\text{л}$, 63% являются гранулоцитами (примерно 60% нейтрофилы, 3% эозинофилы, <1% базофилы), 7% моноцитами и 30% лимфоцитами. Увеличение концентрации лейкоцитов (например, вследствие какой-либо инфекции) называют **лейкоцитозом**, а снижение — **лейкопенией**.

23.5. Тромбоциты

Образование и структура

! Тромбоциты (около $250 \times 10^9/\text{л}$) — очень мелкие безъядерные пластинки, образующиеся при отделении от мегакариоцитов; мегакариопоэз и тромбопоэз регулируются гликопротеином тромбопоэтином.

Образование, число и деградация тромбоцитов. В 1 л крови здорового взрослого человека содержится в среднем от 150×10^9 до 400×10^9 тромбоцитов. Плоские, неправильной формы кровяные пластинки имеют диаметр 1–4 мкм и толщину 0,5–0,75 мкм. Они возникают внутри сосудов из так называемых пропластинок, которые в свою очередь образуются путем отшнуровывания цитоплазмы от гигантских клеток костного мозга (**мега-**

кариоцитов). Один мегакариоцит продуцирует 6–8 пропластинонок, а каждая из них – до 1000 тромбоцитов. Длительность пребывания тромбоцитов в крови составляет **5–11 дней**. Затем они деградируют в печени, легких и селезенке.

Регуляция тромбопоэза. Формирование мегакариоцитов стимулируется цитокинами (прежде всего **интерлейкинами-3, -6 и -11**) (рис. 23.2). Кроме того, имеется специфический фактор роста мегакариоцитов – гликопротеиновый гормон **тромбопоэтин** (70 кДа), который продуцируется прежде всего гепатоцитами. В отличие от экспрессии гена эритропоэтина, зависимой от O_2 , скорость синтеза тромбопоэтина в печени всегда одинакова. Концентрация тромбопоэтина в плазме регулируется непосредственно мегакариоцитами и тромбоцитами, которые связывают этот гормон, поглощают его и разрушают.

Морфология тромбоцитов. В электронном микроскопе под мембраной, окружающей тромбоциты, можно различить область неструктурированной цитоплазмы – **гиаломер**. Только после активации тромбоцитов в цитоплазме становятся различимыми сократительные филаменты, состоящие из актина, миозина и тропомиозина. Глубже внутри располагается область органелл – **грануломер**, который содержит митохондрии, гликоген и гранулы.

Гранулы пластинок. По морфологии и содержимому гранул различают α -гранулы, электронно-плотные гранулы и лизосомы (табл. 23.4). Белки в α -гранулах происходят отчасти из плазмы крови и попадают в тромбоциты через **открытую систему канальцев**. Содержимое α -гранул и электронно-плотных гранул, высвобождающихся после контакта пластинок с поврежденными поверхностями сосудов, играет важную роль в агрегации тромбоцитов и свертывании крови (см. ниже). Лизосомные ферменты, по всей видимости, служат для разрушения патогенов.

Синтез тромбоксана. Тромбоциты обладают высокоактивным ферментом тромбоксансингтазой, за счет чего способны преобразовывать высвободившиеся арахидоновую кислоту в **тромбоксаны** (разд. 2.6; рис. 2.6), которые повышают предрасположенность тромбоцитов к агрегации.

ждающуюся из клеточных мембран арахидоновую кислоту в **тромбоксаны** (разд. 2.6; рис. 2.6), которые повышают предрасположенность тромбоцитов к агрегации.

Патофизиология тромбоцитов

! Дефицит тромбоцитов (тромбоцитопения) или их дисфункция (тромбоцитопатия) могут увеличивать склонность к кровоточивости; это проявляется в спонтанных точечных кровоизлияниях на коже и слизистых оболочках.

Тромбоциты. Мелкие безъядерные кровяные пластинки (от 150×10^9 до 400×10^9 на 1 л крови) возникают путем обособления от мегакариоцитов. Они циркулируют в крови 5–11 дней и активизируются при повреждении сосудов. Активированные тромбоциты образуют агрегаты, высвобождают стимулирующие свертывание крови компоненты α -гранул и электронно-плотных гранул и продуцируют тромбоксаны.

Недостаток тромбоцитов (тромбоцитопения) или их дисфункция (тромбоцитопатия) могут вызывать геморрагический диатез.

Тромбоцитопения. Когда тромбоцитов содержится меньше чем 50×10^9 на 1 л крови, то можно говорить о склонности к кровоточивости (**геморрагический диатез**). Нарушения первичного гемостаза вызывают спонтанные кровотечения из капилляров всех органов. Точечные (в виде пятнышек) кровоизлияния видны на коже и слизистых оболочках как **тромбоцитопеническая пурпур**. Причинами тромбоцитопении могут быть уменьшенное образование тромбоцитов (амегакариоцитоз) из-за дефицита тромбопоэтина (прежде всего при повреждении печени) или повреждение костного мозга (например, в результате действия ионизирующего излучения, цитостатиков или неопластических процессов), а также большие потери тромбоцитов (например, при иммунных реакциях, вирусных инфекциях, продолжительных кровотечениях).

Таблица 23.4. Компоненты гранул тромбоцитов

Электронно-плотные гранулы	α -Гранулы	Лизосомы
Анионы	Белки плазмы (или сходные с ними)	Кислые гидролазы
АТФ	Фибриноген, факторы свертывания V и VIII, фибронектин, калликреин, α_2 -антiplазмин, тромbosпондин, сосудистый эндотелиальный фактор роста	β -Гексозамиnidаза
АДФ	Белки, специфичные для тромбоцитов	β -Галактозидаза
ГТФ	Фактор фон-Виллебранда, фактор 4 тромбоцитов (антигепарин), β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста (<i>platelet derived growth factor</i>)	β -Глюкуронидаза
ГДФ		β -Арабинозидаза
Неорганические фосфаты		β -Глицерофосфатидаза
Катионы		Арилсульфатаза
Кальций		
Серотонин		

Тромбоцитопатии. Помимо тромбоцитопении, встречаются врожденные нарушения тромбоцитарной функции, при которых число тромбоцитов нормальное, но снижена их способность к накоплению α -гранул (*grey-platelet-syndrome*) или электронно-плотных гранул (*storage pool disease*).

Время кровотечения. Помимо определения числа и функции тромбоцитов в клинической лаборатории, на практике **первичный гемостаз** можно легко оценить путем определения времени кровотечения. Для этого делают укол в подушечку пальца или мочку уха и затем замеряют время до остановки кровотечения (**нормальное значение < 6 мин**).

23.6. Остановка кровотечения и свертывание крови

Первичный гемостаз

! В первичном гемостазе участвуют кровеносные сосуды и тромбоциты; основные функции тромбоцитов — адгезия и агрегация, а также высвобождение веществ, обеспечивающих остановку кровотечения.

Адгезия тромбоцитов. После повреждения с разрывом мелких сосудов кровотечение у здорового человека прекращается через 1–4 мин. Этот предварительный, первичный гемостаз происходит преимущественно за счет спазма сосудов и механического замыкания мелких сосудов путем образования тромбоцитарной пробки.

Тромбоциты прикрепляются к волокнам соединительной ткани по краям раны. Эта адгезия тромбоцитов прежде всего опосредуется **фактором фон Виллебранда** (vWF) — олигомерным гликопротеином, который накапливается в клетках эндотелия и тромбоцитах. Кроме того, он находится в плазме, где поддерживается связанным с фактором свертывания VIII (отсюда более раннее название: ассоциированный с фактором VIII антиген). Генетически обусловленные дефекты системы синтеза vWF служат причиной заболевания фон Виллебранда, наиболее частого встречаемого врожденного геморрагического диатеза (распространенность 1–2%). Фактор фон Виллебранда образует мостики между коллагеном и тромбоцитами, экспрессирующими специфический vWF-рецептор, гликопротеин Ib/IX (рис. 23.6). Кроме того, тромбоциты обладают рецепторами к белкам субэндотелиального матрикса, таким как коллагены, фибронектин или ламинин.

Обратимая агрегация тромбоцитов. При адгезии тромбоциты становятся окружными и образуют шиповидные придатки (преобразование; рис. 23.7). Нити актина и миозина, которые преобразуют

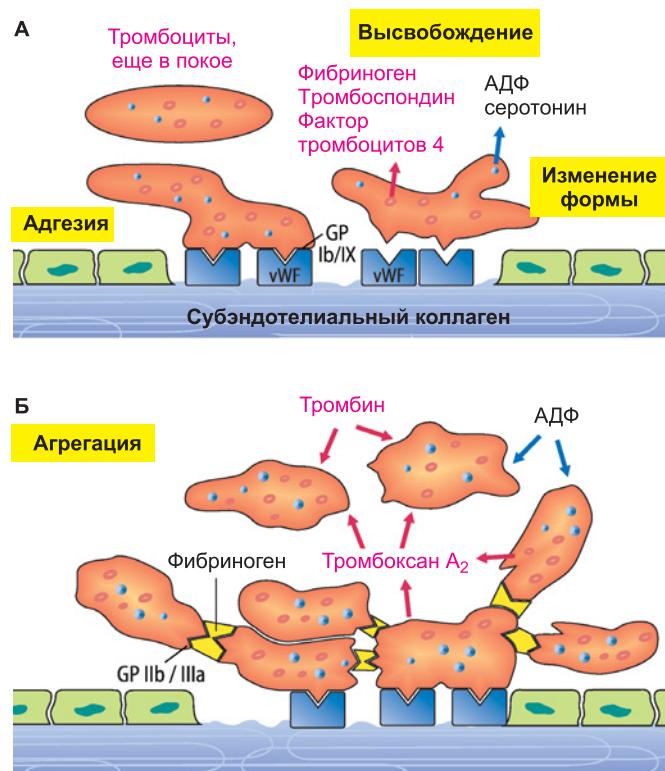


Рис. 23.6. Развитие тромбоцитной пробки у поврежденной стенки сосуда. **А.** Активированные тромбоциты преобразуются, активируют гликопротеиновые рецепторы (GP) и высвобождают содержимое своих гранул. Образуемый в субэндотелиальных структурах фактор фон-Виллебранда (vWF) прикрепляет пластинки (через receptor GPIb/IX) к стенке сосуда (адгезия тромбоцитов). **Б.** Другими receptorами (здесь GPIIb и GPIIIa для фибриногена) связываются определенные белки, которые скрепляют тромбоциты между собой (агрегация тромбоцитов). Важнейшие стимуляторы агрегации — АДФ, тромбин и тромбоксан A₂

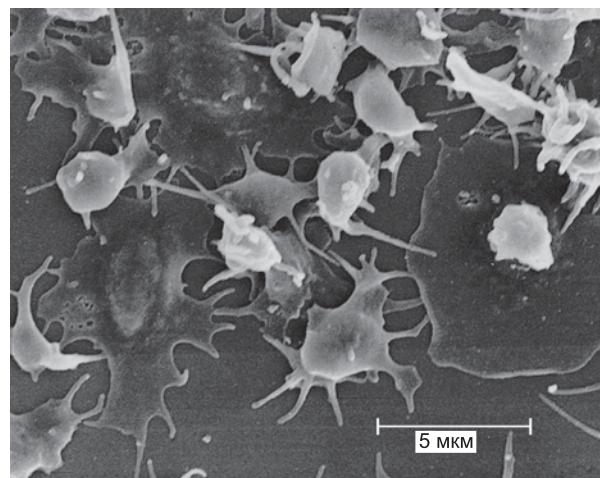


Рис. 23.7. Активированные тромбоциты на стадии адгезии. Можно различить расположенные в центре гранулы и по периферии шиповидные псевдоподии. Снимок сделан с помощью сканирующего электронного микроскопа (Предоставлено: Armin J. Reininger, Мюнхен.)

форму тромбоцитов, активируются **ионами Ca^{2+}** из электронноплотных гранул. Под воздействием АДФ (из поврежденных клеток) наступает сначала **обратимая агрегация**. Действие АДФ усиливается тромбином, адреналином, серотонином, тромбоксаном A_2 (см. ниже) и активирующими тромбоциты фактором (PAF) — фосфолипидом из лейкоцитов. АДФ и его антагонисты вызывают изменение конформации определенных рецепторов (гликопротеины IIb и IIIa) на мемbrane тромбоцитов. С этими рецепторами, относящимися к семейству интегринов, связывается теперь фибриноген и во все большем количестве другие тромбоциты (рис. 23.6).

Высвобождение факторов свертывания крови. Фактор свертывания **тромбин** (см. ниже), который в небольшом количестве возникает уже на этой стадии гемостаза, связывается со специфическими рецепторами на мемbrane тромбоцитов и тем самым индуцирует фосфорилирование внутриклеточных белков, а также совместно с АДФ выход Ca^{2+} из электронноплотных гранул в цитозоль тромбоцитов. Это приводит к активации Ca^{2+} -зависимой **фосфолипазы A_2** , которая катализирует высвобождение арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота под действием ферментов циклооксигеназы и тромбоксансинтазы преобразуется в циклические эндопероксиды PGG_2 и PGH_2 и далее в тромбоксаны (разд. 2.6; рис. 2.6). Эндопероксиды и тромбоксан A_2 вызывают деформацию и дальнейшую агрегацию тромбоцитов, которые в результате также высвобождают свое **содержимое**. Вследствие нарушения структуры тромбоцитов отрицательно заряженные фосфолипиды внутренних слоев клеточной мембраны и грануломеров выходят наружу. Фосфолипиды (более раннее название: тромбоцитарный фактор 3) связывают определенные факторы системы свертывания крови (например, фактор V_a и $VIII_a$, см. ниже), которые таким путем накапливаются локально.

Вазоконстрикция. Поврежденные сосуды **сужаются** при действии сосудосуживающих веществ (тромбоксан A_2 , серотонин, катехоламин) и замыкаются тромбоцитами, прикрепляющимися к коллагеновым волокнам.

Необратимая агрегация. Тромбоспондин, высвобождаемый из α -гранул тромбоцитов, вызывает переход к необратимой агрегации. Именно путем присоединения этих крупных гликопротеинов укрепляются фибриногеновые мостики, которые скрепляют между собой тромбоциты.

Эффекты усиления. На некоторых стадиях имеет место положительная обратная связь: активированные тромбоциты образуют вещества, которые в свою очередь их активируют. Примером может служить высвобождение АДФ, а также синтез тромбоксана A_2 . При воздействии этих медиаторов все большее число тромбоцитов лавинообразно вовлекается в процесс.

Подавление первичного гемостаза

!
Подавление агрегации может достигаться за счет имеющегося в организме простациклина, а также фармакологически ингибиторами циклооксигеназы.

Подавление агрегации эндогенными факторами. Распространению агрегатов тромбоцитов за пределы поврежденной области сосуда препятствует непрерывное высвобождение окружающими интактным эндотелием **простациклина**, который связывается с ними. Простациклин препятствует агрегации тромбоцитов. Он активирует мембранный аденилатциклазу. Циклический АМФ усиливает обратный поток ионов Ca^{2+} из цитозоля в электронно-плотные гранулы и таким образом **стабилизирует** тромбоциты.

Фармакологическое ингибирование агрегации. Дефекты эндотелия могут и без внешнего повреждения инициировать агрегацию тромбоцитов. В клинической практике предпринимались попытки препятствовать возникновению **тромбозов** путем применения таких препаратов, как **ацетил-салicyловая кислота**, которая подавляет ферментативную активность циклооксигеназы и синтез тромбоксана (разд. 2.6; рис. 2.6). В последнее время в лечебной практике для подавления агрегации применяют антагонисты АДФ-рецепторов и антитела к рецепторному комплексу IIb/IIIa.

Вторичный гемостаз

!
В процесс свертывания крови вовлечено множество ферментов и кофакторов, обозначаемых римскими цифрами; различают внешние и внутренние пути запуска каскада свертывания крови.

Основные характеристики гемостаза. Тромбоцитарная пробка (белый тромб) сама по себе не может герметизировать крупные повреждения сосудов. Только благодаря **вторичному гемостазу** сосуды окончательно замыкаются **красным тромбом**, содержащим эритроциты и лейкоциты. На **рис. 23.8** показаны основные этапы свертывания крови. Так называемый активатор протромбина преобразует профермент **протромбин** в **тромбин**. Последний расщепляет растворимый плазматический белок **фибриногена** с образованием фибрлина, который образует нитевидную основу сгустка. За счет преобразования фибриногена в **волокнистое вещество фибрин** кровь переходит из жидкого в желеобразное состояние.

Номенклатура факторов свертывания. Различные факторы свертывания крови обозначают римскими цифрами (см. Приложение, табл. А6). В целом все они относятся к протеолитическим ферментам (активированные факторы XII, XI, X, IX, VIII, II и калликреин являются сериновыми

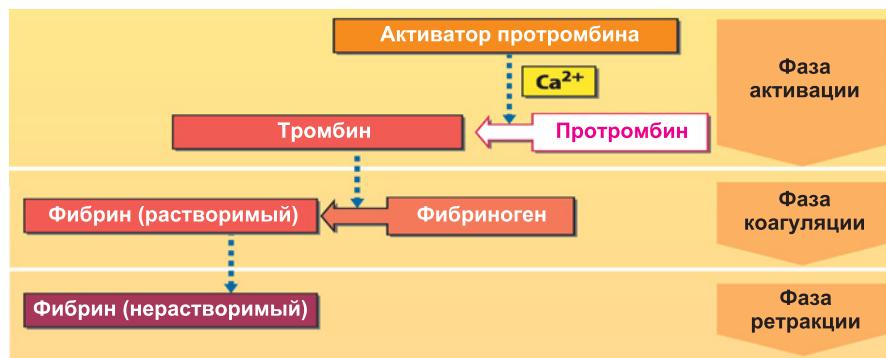


Рис. 23.8. Схема свертывания крови

протеазами), которые имеются в плазме в неактивной форме как проферменты и активируются только при запуске свертывания крови в каскаде реакций. Активная форма факторов обозначается буквой «*а*» (например, *IIa*).

Начальные этапы. При повреждении ткани и активации тромбоцитов в процесс вовлекаются **фосфолипиды**, которые вместе с плазматическими факторами свертывания *Va* и *Xa*, а также ионами Ca^{2+} образуют ферментативный комплекс — **активатор протромбина**. Схематично можно представить два пути: речь идет о **внешнем пути** свертывания крови, когда начало процесса инициируется фосфолипидами и активированными белками из поврежденных клеток сосудов и соединительной ткани, и о **внутреннем пути**, когда свертывание обусловлено плазматическими факторами. В организме обе системы дополняют друг друга (рис. 23.9).

Внешний путь. Доступный после повреждения эндотелия мембранный белок, называемый тканевым фактором (*tissue factor*) и экспрессируемый гладкомышечными клетками сосудов и фибробластами, образует комплекс с фосфолипидами, или **тканевой тромбопластин**. Он связывает **фактор свертывания VII**. Комплекс тканевой фибропластины — фактор *VIIa* в свою очередь активирует **фактор X** в присутствии ионов Ca^{2+} .

Внутренний путь. Согласно этому пути **фактор XII** вступает в контакт с отрицательно заряженными поверхностями, такими как коллаген (или со стеклом *in vitro*). Для активации и действия фактора XII необходимо участие высокомолекулярного кининогена и протеолитических ферментов, таких как калликреин и тромбин. Впоследствии активируются **факторы XI и IX**. Фактор *IXa* вместе с фосфолипидами внутренних слоев мембран тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 3) и ионами Ca^{2+} образует ферментативный комплекс, который протеолитически активирует **фактор X**. Эта реакция значительно ускоряется **фактором VIIa**, который в свою очередь активируется все более интенсивно образующимся тромбином.

Взаимодействие. *In vivo* между внешним и внутренним путями запуска свертывания крови имеются переходы, или **альтернативные пути свертывания крови**. Так, внешний фактор *VIIa* и тканевой тромбопластин могут активировать и внутренний фактор *IX*. Следовательно, при недостатке фактора *VIII* или *IX* наблюдается более выраженный **геморрагический диатез**, чем при недостатке фактора *XI* или *XII*, так как в последнем случае фактор *IX* может альтернативно активироваться фактором *VIIa*. С другой стороны, фактор *VII* может активироваться продуктами расщепления фактора *XII* и фактором *IXa* из внутреннего пути.

Образование тромбина. Активатор протромбина (комплекс из факторов *Xa*, *Va*, Ca^{2+} и фосфолипида; рис. 23.9) протеолитически отщепляет из неактивного профермента **протромбин** (12 кДа) ферментативно активный тромбин (35 кДа). Для синтеза протромбина, а также факторов *VII*, *IX* и *X* в печени должен быть в наличии **витамин K**. Недостаток витамина *K* (например, при нарушении всасывания жиров в кишечнике) приводит к нарушению свертывания крови. Тромбин — это пептидаза, расщепляющая связи между остатками аргинина, что приводит к частичному протеолизу молекулы фибриногена.

Образование фибрина. При протеолизе димерный фибриноген (340 кДа) сначала расщепляется на две идентичные субъединицы, каждая из которых состоит из трех полипептидных цепочек (α , β , γ). Затем тромбин расщепляет в α - и β -цепях четыре аргинил-глициновые связи и таким путем высвобождает фибринопептиды A и B, оба из которых вызывают сужение сосудов. Остающиеся после отщепления фибринопептидов мономеры фибрина располагаются первоначально под действием электрических сил параллельно друг другу и фибриновым мономерам. Для их **полимеризации** требуется присутствие фибринопептида A и ионов Ca^{2+} . Полученный гель может снова разжижаться при добавлении реагентов, которые разрывают водородные мостики (например, мочевины).

Роль фактора XIIIa. Только при воздействии стабилизирующего фибрин **фактора XIIIa** — трансглутаминазы, активируемой тромбином в присутствии Ca^{2+} , — возникают ковалентные связи между мономерами фибрина и тромб укрепляется.

Окончание свертывания. В течение нескольких часов посредством **ретракции** (стягивания) фибриновых нитей от крови отделяется студенистый сгусток, в котором в промежутках между сплетениями фибриновых нитей содержатся форменные элементы крови и находящаяся над ним прозрачная желтоватая жидкость (свободная от фибриногена плазма). И в этом процессе участвуют тромбоциты. Именно они содержат **тромбостенин** — белок, сходный с актомиозином, который может сокращаться при расщеплении АТФ. За счет ретракции сгусток механически укрепляется. В организме края раны стягиваются и стимулируется проникновение клеток соединительной ткани.

Фибринолиз

! При фибринолизе тромб растворяется и сосуд снова становится проходимым; при этом активируется плазминоген и образуется плазмин.

Активация фибринолиза. За процессами свертывания крови следует фаза фибринолиза, в ходе которой сгусток растворяется и сосуд снова становится проходимым. За это отвечает глобулин плазмы крови **плазминоген** (81 кДа), который активируется тканевыми факторами или факторами крови с образованием **плазмина** (рис. 23.9). Плазмин представляет собой сериновую протеазу с высоким сродством к фибрину. От последнего отщепляются растворимые пептиды, которые ингибируют действие тромбина и, таким образом, дальнейшее образование фибрина. Кроме того, плазмин расщепляет фибриноген, протромбин и факторы

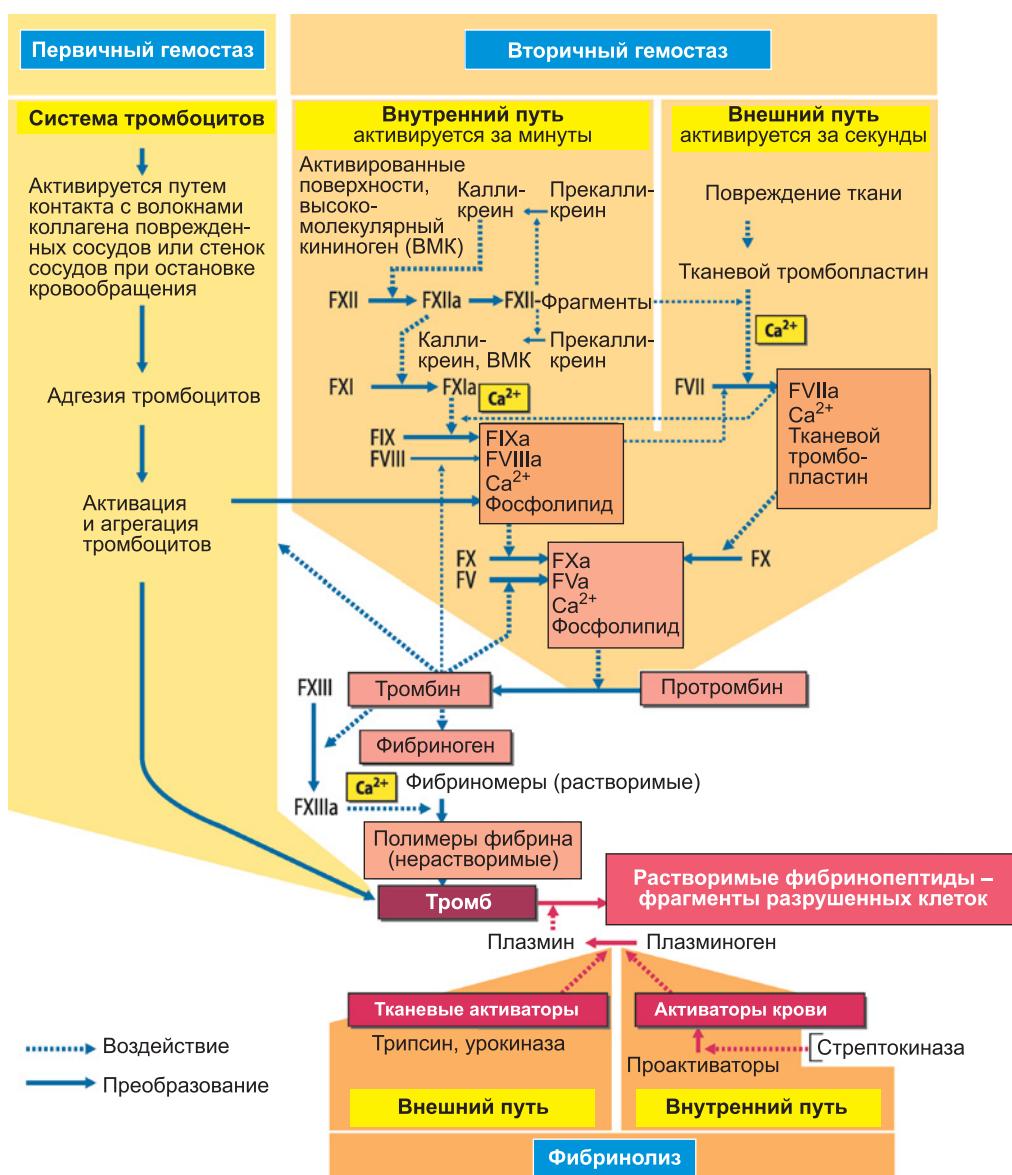


Рис. 23.9. Факторы свертывания крови и фибринолиза

свертывания V, VIII, IX, XI и XII. Тем самым он не только способствует растворению кровяных сгустков, но и уменьшает способность к свертыванию крови.

Активаторы плазминогена. Тканевые активаторы t-PA (*tissue-type*) плазминогена непосредственно преобразуют плазминоген в плазмин (рис. 23.9 и **рис. 23.10**). В моче содержится особенно эффективный активатор плазминогена (u-PA) — **урокиназа**. Она служит для растворения фибриновых сгустков в мочевыводящих путях. **Кровяные активаторы** (в т. ч. FXII_a) для расщепления плазминогена нуждаются в **проактиваторах**.

Важнейшие проактиваторы (в том числе прекаликреин) представляют собой лизокиназы, которые высвобождаются из клеток крови при травматических или воспалительных повреждениях ткани. Чужеродный фибринолитик — продуцируемая гемолитическими стрептококками **стрептокиназа**, которую применяют, так же как и u-PA и генно-инженерную t-PA, для фибринолиза в медицинских целях (тромболиз, прежде всего при остром инфаркте сердца).

Ингибиторы сериновых протеаз

! Плазма содержит несколько ингибиторов сериновых протеаз, которые ингибируют действие ферментов, участвующих в образовании и растворении фибрина.

Факторы, ингибирующие свертывание крови. Свертывание и фибринолиз контролируются несколькими белками плазмы, которые регулируют ферментативную активность сериновых протеаз, блокируя остаток серина в активном центре. Особенно важна сериновая протеаза — **антитромбин III**, подавляющая действие факторов II_a, X_a, IX_a, XI_a и калликреина. Антиромбин III ингибирует таким образом образование и действие тромбина. Другой важный ингибирующий фактор — **протеин C** (ингибирует факторы V_a и VIII_a). Протеин C активируется тромбином, прежде всего когда последний связывается с тромбомодулином. Тромбомодулин — трансмембранный белок эндотелиальных клеток, который, следовательно, подавляет свертывание непосредственно там, где эндотелий не был поврежден. К ингибиторам плазмы относят-

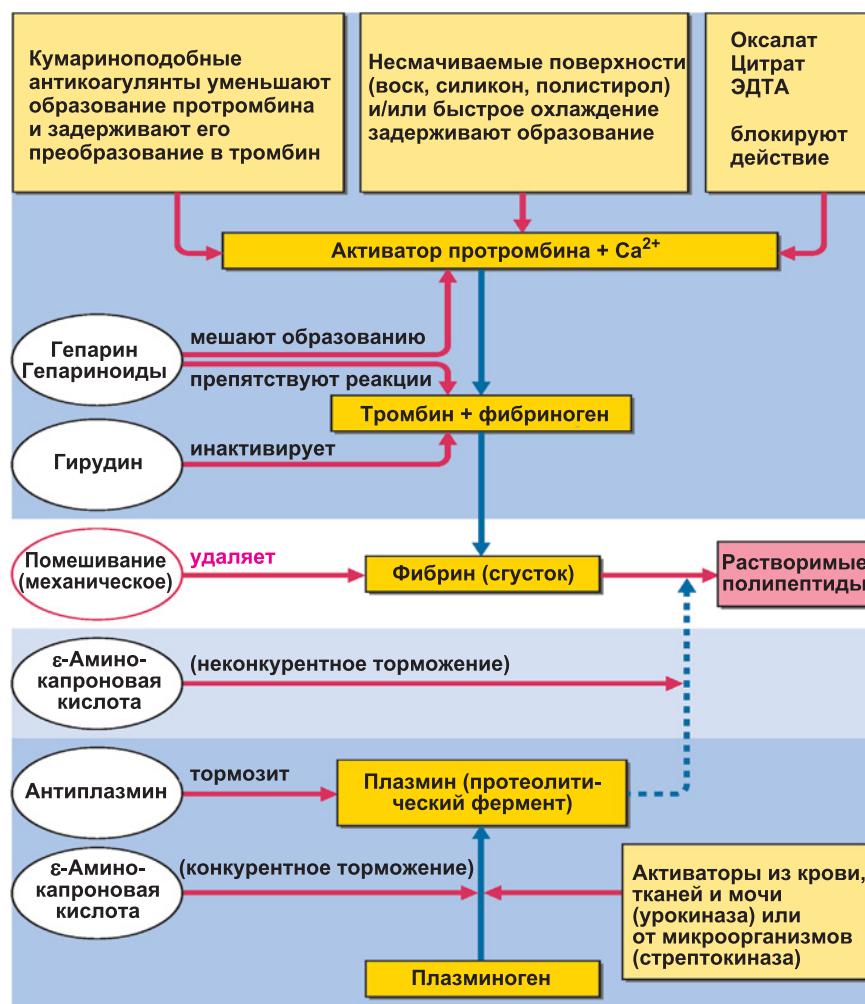


Рис. 23.10. Механизм действия некоторых антикоагулянтов и фибринолитиков

ся, помимо этого, **α_2 -макроглобулин** (ингибитирует фактор II_a , калликреин и плазмин), **α_1 -антитрипсин** (ингибитирует фактор II_a и плазмин) и **C1-инактиватор** (ингибитирует фактор XI_a , XII_a и калликреин). Знание этих ингибирующих факторов важно, так как пациенты с наследственной недостаточностью факторов, подавляющих свертывание, предрасположены к тромбозам вен.

Факторы, ингибирующие фибринолиз. Фибринолитическая активность плазмина тормозится прежде всего α_2 -антiplазмином. Его присутствие в плазме приводит к тому, что фибринолитическое действие плазмина имеет место только внутри сгустка, так как там из-за адсорбции плазминогена на фибрине высока концентрация плазмина, а концентрация α_2 -антiplазмина, напротив, низка вследствие того, что последний может лишь медленно диффундировать из текущей крови в сгусток. В медицине для замедления фибринолиза используют синтетические ингибиторы протеаз, например ϵ -аминокапроновую кислоту, механизм действия которой показан на рис. 23.10).

Нарушения свертывания

! Нарушение равновесия между процессами, способствующими свертыванию крови и ингибирующими его, может приводить к кровотечениям и (чаще в клинической практике) к тромбозам.

Приобретенные нарушения свертывания. Приобретенный дефицит чаще всего нескольких плазматических факторов свертывания проявляется после сильных кровотечений (**приобретенная коагулопатия**) или при инфекционных заболеваниях. Тяжелые формы воспалительных и дегенеративных **заболеваний печени** могут настолько сильно влиять на синтез факторов I, II, V, VII, IX и X, что способность к свертыванию крови утрачивается. **Недостаток витамина K** также приводит к нарушениям свертывания крови. Восстановленный витамин K (**витамин KH_2**) необходим для синтеза факторов II, VII, IX и X. Дефицит жирорастворимого витамина K, встречающегося в растительной пище и образуемого кишечными бактериями, имеет место при пониженном всасывании жиров, в частности при недостаточном выделении желчи в кишечник, а также при нарушении кишечной флоры после приема антибиотиков.

Наследственные нарушения свертывания. При врожденных **дефицитах** снижается активность только одного фактора свертывания (см. Приложение, табл. А6). При встречающейся только у лиц мужского пола рецессивно наследуемой гемофилии в большинстве случаев (75%) имеет место дефицит функционального фактора VIII (**гемофилия A**; см. 23.5). У других страдающих этой

болезнью лиц отсутствует нормально функционирующий фактор IX (**гемофилия B**). По клиническим проявлениям, наследуемости и глобальной оценке свертываемости эти две формы гемофилии не различаются.

23.5. Гемофилия A

Патология. Гемофилия A — сцепленная с полом (**X-связанная**) рецессивная аномалия, проявляющаяся у мужчин, тогда как гетерозиготные женщины (носительницы) фенотипически здоровы. С точки зрения патологии фактор свертывания VIII неактивен, что приводит к тяжелому геморрагическому диатезу, характеризующемуся кровотечениями в суставах и мягкой ткани.

Частота и лечение. Частота заболевания составляет 5 на 100 000 человек. Речь идет также о гемофилии, хотя при клинических исследованиях время кровотечения остается нормальным. Тромбопластиновое и тромбиновое время также находятся в пределах нормы, а частичное тромбопластиновое время увеличивается. Больных лечат генно-инженерными препаратами рекомбинантного фактора VIII.

Клиническая картина. Ограничения вторичного гемостаза проявляются в усиленных и длительных кровотечениях при порезах, обильных менструациях, а также в кровотечениях из суставов и потере их подвижности.

Ингибиторы свертывания

! Вещества, образующие комплексы с Ca^{2+} , и гепарин ингибируют свертывание *in vitro*; для лечения пациентов, подверженных тромбозу, используются гепарин (парентерально) и кумарины (перорально).

Вещества, образующие комплексы с Ca^{2+} . Для получения плазмы в целях лабораторных исследований и определения СОЭ (см. выше) необходимо подавить свертывание крови. Взятие крови с использованием силиконизированной посуды и охлаждение проб способствуют замедлению процесса свертывания. Свертывание крови надежно предотвращается при добавлении веществ, которые переводят Ca^{2+} , необходимый для свертывания, в трудно растворимое или комплексное соединение. Для этого подходят растворы, содержащие цитрат или оксалат, а также хелатирующий агент ЭДТА (этилендиамин-тетраацетат).

Гепарин. *In vivo* и *in vitro* гепарин ингибирует свертывание крови. Он представляет собой смесь кислых гликозаминогликанов. Особенно богаты гепарином печень, легкие, сердце и мышечная ткань, а также тучные клетки и базофильные грануло-

циты. Гепарин связывается с **антитромбином III** и преобразует его в активную форму. Таким образом гепарин ингибирует образование и действие тромбина. При передозировке гепарина в качестве **противодействующего средства** (антидота) можно наносить **протаминхлорид**, который связывает гепарин и инактивирует его.

Кумарины. Так как гепарин следует вводить парентерально, а также ввиду того, что он быстро разлагается и действует только 4–6 ч, для длительного лечения пациентов с предрасположенностью к тромбозам более предпочтительны производные кумарина, которые можно вводить перорально в виде таблеток. Кумарины препятствуют восстановлению витамина К в печени (прежде всего путем ингибирования **витамин-К-эпоксидредуктазы**) и таким образом подавляют синтез зависимых от витамина К факторов II, VII, IX и X.

Гирудин. Некоторые вещества животного происхождения применяются для локального подавления свертывания. К ним относится гирудин — антитромбин, содержащийся в слюне **пиявок**. Яды некоторых змей также препятствуют свертыванию. Кроме того, антикоагулентным действием обладает слюна кровососущих насекомых.

Регуляция функции свертывания

! Для выявления нарушений свертывания измеряют время рекальцификации, тромбопластиновое, частичное тромбопластиновое и тромбиновое время; определение тромбопластинового времени служит также для дополнительного контроля эффективности лечения кумаринами.

Время рекальцификации. Для определения времени рекальцификации в цитратную кровь, находящуюся в медленно вращающейся вертикально стоящей пробирке, при 37 °C вносится стеклянная бусина. После выравнивания температур в пробирку добавляют хлорид кальция и измеряют время от **внесения Ca²⁺** до потери подвижности бусины (**нормальное значение составляет 80–130 с**).

Тромбопластиновое время. Определение времени тромбопластина или протромбина по Квику (по имени гематолога Арманда Куика) — наиболее часто применяемый метод для контроля лечения кумаринами. В оксалатную или цитратную плазму вносят в избыток **тканевой тромбопластин** и **хлорид кальция** и измеряют время до наступления свертывания. Задержки (по сравнению с нормальной плазмой, где примерно **12 с = 100%**) имеют место при пониженном содержании факторов наружного пути свертывания крови, протромбина или фибриногена. Для стандартизации в последнее время используют INR-показатель (*international*

normalized ratio), для чего применяемый тромбопластин сравнивается со стандартным препаратом, предоставляемым ВОЗ.

Частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). При определении АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) к цитратной плазме в избытке добавляют фосфолипиды (например, кефалин) в качестве так называемого частичного тромбопластина, а также поверхностный активатор (например, каолин), в результате чего активируются факторы свертывания XII и XI. После добавления **хлорида кальция** измеряется время до наступления свертывания. Этот тест демонстрирует активность **внешнего пути свертывания крови** (например, факторов VIII и IX), протромбина и фибриногена (**нормальное значение составляет 23–35 с**).

Тромбиновое время (ТВ). При определении тромбинового времени определяют время свертывания после добавления **раствора тромбина** к цитратной плазме. Этот тест может служить для оценки дефицита фибринина или соответственно фибринолитической терапии (нормальное значение равно 12–19 с).

Коротко

Остановка кровотечения и свертывание крови

Под **первичным гемостазом** понимают остановку мелких кровотечений посредством сужения сосудов и образования тромбоцитарной пробки (белый тромб). **Тромбоциты** при этом прикрепляются к субэндотелиальным структурам (адгезия), видоизменяются, высвобождают свои гранулы (реакция высвобождения), продуцируют тромбоксан, сужающий сосуды и стимулирующий агрегацию, и агрегируют при участии фибриногена и тромбоспондина. При **вторичном гемостазе** поврежденное место сосуда плотно замыкается красным тромбом. Образование фибринина из фибриногена катализируется тромбином. В этом участвуют многие плазматические и клеточные факторы. Процессу образования фибринина противостоит фибринолитическая **активность плазмина**.

Активность фибринообразующих и фибринолитических факторов в плазме контролируется ингибиторами сериновых протеаз.

Нарушение остановки кровотечения

Дефекты первичного гемостаза проявляются в капиллярных кровотечениях и увеличении времени кровотечения. Дефекты вторичного гемостаза обусловлены наследственным или приобретенным дефицитом плазматических факторов свертывания; клинически они выражаются прежде всего в продолжительных кровотечениях после порезов, а также в суставных кровотечениях. Для различия нарушений свертывания используют такие тесты, как определение времени рекальцификации, тромбопластиновое, частичное тромбопластиновое и тромбиновое время.

23.7. Группы крови человека

Варианты совместимости групп крови

! При смешивании несовместимых вариантов групп крови происходит агглютинация эритроцитов.

Агглютинация. Если эритроциты и сыворотку двух человек смешать на предметном стекле, то примерно в 40% случаев можно наблюдать склеивание эритроцитов, которое называют **агглютинацией** (рис. 23.11). Сходные явления встречаются, когда при переливании две **несовместимые** группы крови вступают в контакт. В таких случаях происходит закупорка капилляров агглютинированными эритроцитами, обусловленная гемолизом блокада почечных каналцев и системные иммунные реакции, которые могут приводить к смерти. Причиной агглютинации является **реакция антиген–антитело**.

Агглютиногены. В клеточной мембране эритроцитов находятся специфические гликолипиды с **антигенными свойствами – агглютиногены**. Несовместимые с агглютиногенами специфические антитела, реагирующие с мембранами эритроцитов, растворены в плазме крови. Они относятся к фракции γ -глобулинов и носят название **агглютининов** или **изогемагглютининов**.

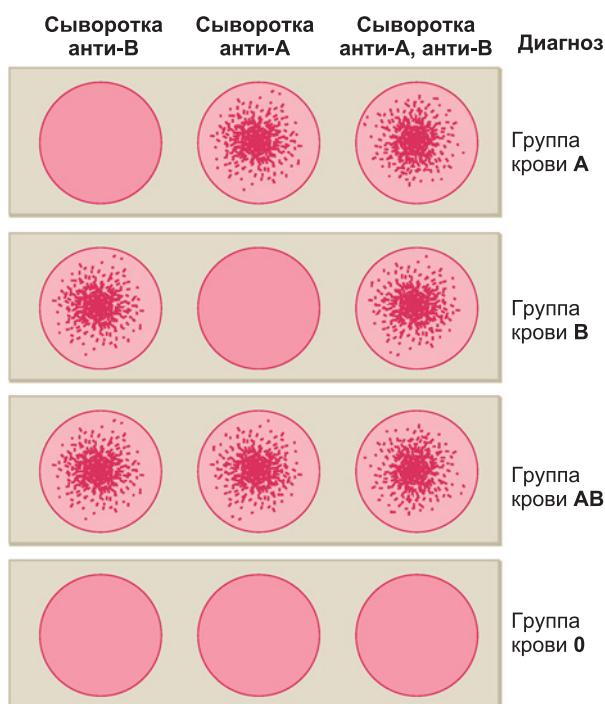


Рис. 23.11. Определение групп крови в системе AB0. Суспензия эритроцитов смешивается с анти-А-, анти-В- и анти-А-анти-В сыворотками. На основании наблюдаемых реакций агглютинаций (темно-красным цветом отмечена агреграция эритроцитов) делают соответствующий вывод о группе крови (По данным: Шмидт и Ваупель, 1990.)

Таблица 23.5. Клинически важные системы групп крови

Система групп	Антитела	Гемолитическая реакция на переливание	Эритробластоз новорожденных при несовместимости
AB0	Анти-А	да	нет
	Анти-В	да	нет
	Анти-Н	нет	нет
Rh	Анти-С	да	вероятен
	Анти-с	да	вероятен
	Анти-C ^W	да	редко
	Анти-D	да	да
	Анти-E	да	вероятен
	Анти-е	да	вероятен
MNS	Анти-M, -N, -S, -s	очень редко	очень редко
P	Анти-P ₁	нет	нет
Lutheran	Анти-Lu ^b	да	редко
Kell	Анти-K	да	да
Lewis	Анти-Le ^a , -Le ^b	да	нет
Duffy	Анти-Fy ^a	да	вероятен
Kidd	Анти-Jk ^a	да	редко

Системы групп крови. Кровь каждого человека характеризуется определенным набором специфических антигенов эритроцитов (белками наряду с гликолипидами). Из установленных к настоящему времени около 30 могут вызывать сильные реакции. Важнейшие девять систем групп крови представлены в табл. 23.5. Иммуногенность большинства признаков столь незначительна, что их не надо определять по установленному порядку. С другой стороны, **система AB0** и **система Rh** имеют большое значение для практической медицины.

Система AB0

! Принадлежность к той или иной группе крови определяется генетически экспрессией эритроцитарных маркеров А и В.

Антигенные свойства. В системе AB0 эритроциты человека могут иметь три различных антигенных маркера: **маркер А, В или AB** (A и B). Принадлежность к той или иной группе крови зависит от структуры концевых **остатков сахаров** олигосахаридных цепочек гликолипидов мембранных эритроцитов (A: N-ацетилгалактозамин; B: галактоза). Если они отсутствуют, речь идет о маркере H, и здесь имеет место **группа крови 0** (нуль). Против агглютиногенов А и В образуются агглютинины,

которые циркулируют в плазме крови как антитела. Антитела, имеющие специфичность анти-Н, в плазме крови не встречаются.

Образование антител. Кровь новорожденных еще не содержит агглютининов системы АВ0. Только в ходе первых лет жизни образуются антитела против тех антигенов, которыми не обладают собственные эритроциты. Плазма или сыворотка лица с группой крови 0, например, содержит тогда **антитела анти-А и анти-В**, а плазма группы АВ, наоборот, не содержит ни тех ни других.

Антитела в системе АВ0 относятся преимущественно к классу IgM. Поэтому они имеют десять антигенсвязывающих сайтов и могут агглютинировать эритроциты путем включения в сеть (**комплексные антитела**). В качестве **триггера образования антител** выступают кишечные бактерии, обладающие близкими к эритроцитам антигенными детерминантами (**гетерофильные антигены**).

Наследование. Два из трех аллелей A, B, O(H) находятся в диплоидном наборе хромосом каждого человека и определяют **фенотип группы крови**. Фактически антигенные свойства в системе АВ0 основываются на генетическом наличии и активности ферментов, переносящих остатки сахаров (гликозилтрансфераз). Как показано в табл. 23.6, маркеры групп крови A и B являются **доминантными**, так что 0 фенотипически проявляется только в гомозиготной форме. Так как за фенотипом A или B может скрываться генотип A0 или B0, родители с группами крови A или B, естественно, могут давать потомков с группой 0. Для A или B действует принцип **кодоминирования**. Характер наследования позволяет по фенотипу группы крови ребенка делать вывод о его биологических родителях. При судебном выяснении отцовства, например, исходят из того, что мужчина с группой крови АВ не может быть отцом ребенка с группой крови 0.

■ ■ ■ Группа крови A может быть подразделена на **подгруппы A₁ и A₂**. Агглютинация A₁-эритроцитов при контакте с анти-А-сывороткой протекает значительно сильнее и быстрее, чем агглютинация A₂-эритроцитов. Последние имеют больше Н-структур, чем A₁-эритроциты. Примерно 80% носителей группы крови A имеют эритроциты типа A₁, 20% — типа A₂. Для переливания крови это подразделение значения не имеет,

так как реакции антиген–антитело между A₁- и A₂-кровью практически не встречаются.

Географическое распространение групп крови. Свыше 40% жителей Средней Европы имеют группу крови A, меньше 40% — группу 0, не меньше 10% — группу В и около 6% — группу АВ. У коренных жителей Америки группа 0 встречается более чем у 90%. Среди населения Центральной Азии группу крови В имеют свыше 20% человек.

Резус-система

! В резус-системе эритроцитарный частичный антиген D определяет Rh-положительное свойство крови; у rh-отрицательных беременных образуются антитела (IgG) против Rh-положительных эритроцитов их плода.

Rh-маркер эритроцитов. Резус-система включает несколько соседствующих антигенов на мембране эритроцитов (**частичные антигены**). В отличие от системы АВ0 антигенност в системе Rh обусловлена **белковыми структурами**, а не углеводами. Резус-белки присутствуют практически только в мембранах эритроцитов и эритроцитарных предшественников. Имеется два резус-гена (RHD и RHCE), которые **кодируют** пять Rh-антител: D, C, E, c и e. Из них наибольшим антигенным действием обладает D. Поэтому кровь, содержащая D-эритроциты, обозначается просто как **Rh-положительная (Rh)**, кровь без D-маркера (**d**) — как **rh-отрицательная (rh)**. В Европе Rh-положительная кровь встречается у 85% населения, rh-отрицательная — у 15%. При Rh-положительном фенотипе в генотипе могут присутствовать аллели DD или Dd, при rh-отрицательном фенотипе — только dd.

■ ■ ■ Название Rhesus происходит от исторического наблюдения, согласно которому сыворотка кроликов, иммунизированных против эритроцитов макак-резусов, вызывает реакцию антиген–антитело в эритроцитах большинства европейцев.

Сравнение Rh- и AB0-систем. Агглютинины AB0-системы **всегда присутствуют в крови** по прошествии первых постнатальных месяцев жизни. Анти-D-антитела, напротив, отсутствуют без предшествующего переноса Rh-положительных эри-

Таблица 23.6. Антигены и антитела групп крови в системе АВ0

Группы крови/ Обозначение (фенотип)	Генотип	Агглютиногены (на эритроцитах)	Агглютинины (в сыворотке)
0	00	H*	Анти-А Анти-В
A	0A или AA	A	Анти-В
B	0B или BB	B	Анти-А
AB	AB	A и B	—

* практически недейственный

троцитов (**сенсибилизация**). Дальнейшее различие между Rh- и AB0-системами состоит в том, что антитела **Rh-системы** относятся преимущественно к неполным IgG-антителам, которые — в противоположность полным AB0-агглютининам — связываются с Rh-положительными эритроцитами, но последние сами по себе агглютинировать не могут (**блокирующие антитела**). Кроме того, анти-D-антитела, как и другие IgG, проходят через **плаценту**, так как там имеются специальные транспортные молекулы для IgG. Для имеющихся в AB0-системе IgM-антител плацента, напротив, непроницаема.

Rh-несовместимость и беременность. Во время беременности из крови Rh-положительного плода незначительные количества эритроцитов могут попадать в систему кровообращения гг-отрицательной матери, где они вызывают образование анти-D-антител. Более крупные объемы крови плода (10–15 мл) попадают в кровь матери, как правило, только при родах. Из-за относительно медленного нарастания концентрации материнских антител первая беременность протекает чаще всего без серьезных осложнений. Однако при повторной беременности с Rh-положительным ребенком образование анти-D-антител может стать настолько сильным, что диаплacentарный переход антител приведет к разрушению детских эритроцитов, что может нанести серьезный вред новорожденному или даже привести к внутриутробной смерти (*morbus haemolyticus neonatorum*; фетальный эритробластоз).

Анти-D-профилактика. Если гг-отрицательная женщина вынашивает Rh-положительного ребенка, необходимо попытаться воспрепятствовать образованию антител у матери путем так называемой анти-D-профилактики. Rh-положительные эритроциты ребенка должны быть быстро удалены из системы кровообращения матери путем введения анти-D-γ-глобулинов перед родами или непосредственно после них (а также после выкидышей!) так, чтобы ее иммунная система не побуждалась к запускала синтез анти-D-антител.

AB0-несовместимость. Несовпадение между матерью и плодом в других системах групп крови, особенно AB0-системе, может приводить к реакциям антиген–антитело, однако это происходит редко и почти не представляет угрозы.

Переливание крови и определение групп крови

! Переливание крови должно совершаться только с использованием совместимой крови; для этого требуется определение групп крови в AB0- и резус-системах, а также перекрестного теста.

Аллогенное переливание крови. Для аллогенного (гомологичного) переливания эритроцитов донора используют исключительно **AB0-совместимую**

кровь. Относительно Rh-системы, как правило, принимается во внимание только **D-антитела**, т.е. устанавливается, имеем ли мы дело с Rh-положительной или гг-отрицательной кровью. Тем не менее женщинам в детородном возрасте или пациентам, которым требуются неоднократные переливания крови, следует использовать исключительно сходную по Rh-подгруппе кровь, чтобы избежать сенсибилизации в Rh-системе.

Антигенность в других клетках крови. Перенос чужеродной крови может приводить к иммунизации не только против эритроцитарных, но и против **тромбоцитарных или лейкоцитарных аллоантител**. Чаще всего за реакцию на переливание ответственны МНС класса I (разд. 24.2), что приводит к ознобу и лихорадке и может создавать опасность для жизни.

■ ■ ■ **Техника взятия донорской крови.** Закон о переливании жестко устанавливает строгие стандарты получения и применения продуктов человеческой крови. К сдаче крови могут допускаться только здоровые лица после освидетельствования врачом. Перед взятием компонентов донорской крови должна быть засвидетельствована пригодность последней посредством различных лабораторных исследований (отсутствие антител против вирусов ВИЧ, гепатита С и возбудителя сифилиса *Treponema pallidum*, а также против гепатита В, отсутствие генома вируса гепатита С и низкая активность щелочных трансаминаз). Обычно производится забор стандартной дозы крови в 450 мл, которая помещается в специальные емкости с интегрированным лейкоцитным фильтром и стабилизирующими раствором. Из цельной крови получают замороженную свежую плазму, концентрат эритроцитов и так называемый стуосток *buffy coat* для приготовления концентратов тромбоцитов. Основными требованиями для переливания концентратов эритроцитов с малым риском являются соблюдение серологии крови (AB0, резус-фактор D, поиск антител и перекрестная проба) и тщательный врачебный контроль (тест Бедсайда, или проверка совместимости на больничной койке; наблюдение за симптоматологией пациентов).

Определение групп крови в системе AB0. Для определения групп крови в системе AB0 эритроциты исследуемого образца смешиваются с покупными **антисыворотками** против агглютиногенов А и В на предметном стекле. Затем образец проверяют на агглютинацию (рис. 23.11). При этом сыворотка исследуемого образца вступает в контакт с тестовыми эритроцитами известной группы крови.

Определение групп крови в резус-системе. Резус-фактор крови проверяется путем инкубации тестируемых эритроцитов в пробе с **анти-D-антителами** и античеловеческим γ-глобулином (рис. 23.12).

Перекрестная проба. Для исключения ошибок, неверных определений и случаев несовместимости по другим маркерам групп перед каждым переливанием крови необходимо проводить в лаборатории так называемую перекрестную пробу. Для этого прежде всего эритроциты донора смешиваются на предметном стекле со свежей сывороткой реципиента при 37 °C (Major-test). Переливание

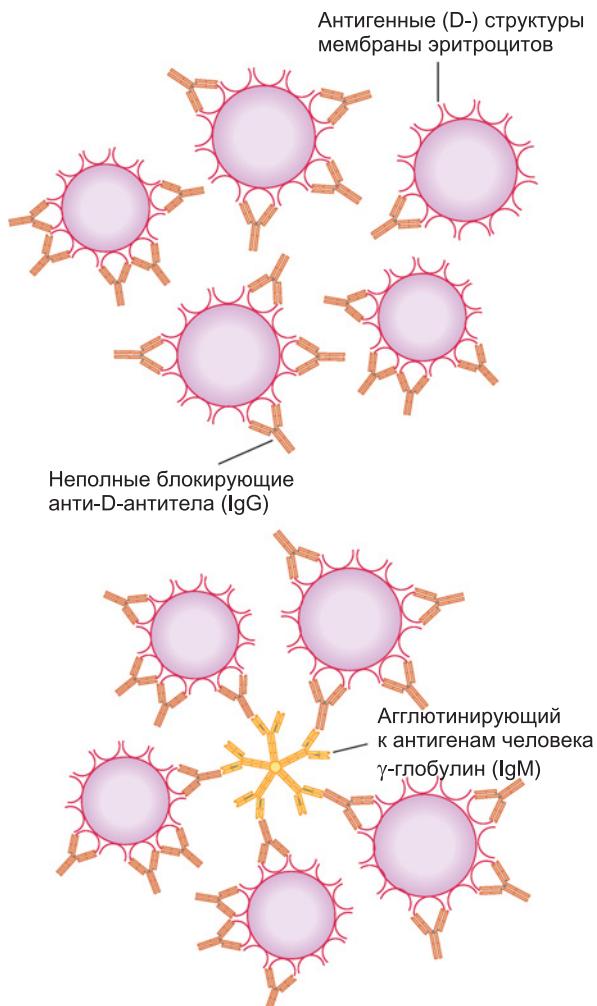


Рис. 23.12. Обнаружение неполных неагглютинирующих антител путем агглютинации античеловеческого γ -глобулина

можно осуществлять только тогда, когда тест однозначно получается отрицательным, т.е. не наблюдается агглютинация или гемолиз. В другой пробе эритроциты реципиента при 37 °C сусpendingируют в сыворотке донора (Minor-test) и таким образом проверяют на антитела, которые направлены против эритроцитов донора.

Коротко

Группы крови человека

Принадлежность к той или иной группе крови определяется наследственными антигенными компонентами мембран эритроцитов и других клеток крови. Для гомологичного (аллогенного) переливания эритроцитов и других компонентов крови прежде всего решающую роль играют AB0-система и резус-система.

В системе AB0 антигены представляют собой гликолипиды, а направленные против них гетерофильтальные антитела относятся к IgM. У лиц с группой крови B —

анти-А-антитела образуются с раннего детства, а у лиц с антигенами 0 (нулевыми) — анти-А- и анти-В-антитела.

В резус-системе определяющим является наличие эритроцитарных антигенов D (Rh-положительных). У rh-отрицательных лиц образуются только анти-D-антитела (как правило, IgG) при переливании Rh-положительных эритроцитов. При беременности Rh-положительный ребенок представляет угрозу для своей rh-отрицательной матери, поскольку развивается гемолитическая непереносимость.

Переливание

При переливании крови можно использовать только AB0-совместимую и совпадающую по резус-(D)-группе кровь. Кроме того, перед каждым переливанием необходимо проводить в лаборатории перекрестную пробу. Диагностика по месту лечения (point of care test) непосредственно перед переливанием направлена прежде всего против непредвиденных ошибок и возможной путаницы. Несколько миллилитров несовместимой крови могут вызвать у реципиента аллергический шок, представляющий угрозу для жизни. Кроме того, тромбоцитарные и лейкоцитарные аллоантисыворотки могут вызывать реакции при переливании.

Литература

- American Society of Hematology. Hematology. American Society of Hematology Education Program Books (im Internet unter: <http://www.hematology.org>)
- Anstee DJ (2009) Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. *Blood* 114: 248–256
- Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (eds) (2008) Wintrobe's clinical hematology, 12th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Hoffman R, Furie B, McGlave P, Silberstein LE, Shattil SJ, Benz EJ, Heslop H (eds) (2008) Hematology. Basic principles and practice, 5th edn. Churchill Livingstone, New York
- Jelkmann W (ed) (2003) Erythropoietin: molecular biology and clinical use. Graham, Mountain Home. TE
- Jelkmann W (2008) Developments in the therapeutic use of erythropoiesis stimulating agents. *Br J Haematol* 141: 287–97
- Kramer I, Jelkmann W (Hrsg) (2008) Rekombinante Arzneimittel. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Lang F, Gulbins E, Lerche H, Huber SM, Kempe DS, Foller M (2008) Eryptosis, a window to systemic disease. *Cell Physiol Biochem* 22 (5–6): 373–80
- Löffler H, Rastetter J, Haferlach T (Hrsg) (2004) Atlas der klinischen Hämatologie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Michelson AD (2010) Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 9 (2): 154–69
- Thomas I (Hrsg) (2008) Labor und Diagnose, 7. Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt

Глава 24

Иммунная система

Эрих Гульбинс, Карл С. Ланг

Введение

Пациент с тяжелым воспалением легких был помещен в стационар для интенсивного лечения. Микробиологическое обследование показало наличие инфекционного заболевания, вызванного *Pneumocystis carinii* — патогенным организмом, который считался безвредным. По результатам дальнейшей диагностики было выявлено ослабление иммунитета под воздействием ВИЧ. Через несколько дней пациент умер от воспаления легких. Причина столь сильной восприимчивости к инфекции у ВИЧ-инфицированного больного заключается в дефекте Т-лимфоцитов, регулирующих иммунную систему в целом. Поэтому организм пациента оказался неспособным бороться с патогеном, относительно безвредным для здоровой иммунной системы.

висит, с одной стороны, от особенностей того или иного микроорганизма, а с другой — от способности хозяина препятствовать его внедрению и выживанию в организме.

Пути проникновения инфекции. Сначала возбудитель заболевания должен преодолеть эпидермис. Неповрежденные **кожные покровы** обеспечивают эффективную защиту от проникновения патогенов. При повреждениях, кожных заболеваниях, укусах насекомых эта защита нарушается. Кроме того возбудители могут попадать в организм **с пищей, через дыхательные или мочевыводящие пути**, а также через влагалище.

Механизмы защиты. Организм пытается препятствовать проникновению возбудителей инфекционных заболеваний различными путями:

- В результате **выделения соляной кислоты эпителиальными клетками желудка** (разд. 38.4) значение pH в желудке может опускаться ниже 2, в такой среде могут выживать лишь некоторые патогенные организмы. За счет этого погибает подавляющее большинство возбудителей, попадающих с пищей.
- **Дыхательные пути покрыты слизью**, которую практически невозможно преодолеть патогенным организмам (гл. 32). Слизь продвигается в сторону рта за счет бieniaия ресничек эпителия и затем проглатывается.
- В здоровом организме эпителием **влагалища** отделяются содержащие гликоген клетки. Он разлагается безвредными бактериями просвета до молочной кислоты, в результате чего среда влагалища **подкисляется**. Это сдерживает возбудителей инфекций.
- В здоровом организме **кислый pH мочи** препятствует размножению патогенных организмов. **Подщелачивание** мочи, напротив, способствует развитию инфекционных заболеваний мочевыводящих путей. Однако важнейшей защитой

24.1. Врожденный иммунитет

Защита от проникновения патогенов

! К числу наиболее распространенных путей проникновения инфекции в организм относятся кожа, пища, дыхательные и мочевыводящие пути, а также влагалище. Организм защищается от внедрения возбудителей болезней благодаря барьерной функции кожи и слизистых оболочек, ферментам и кислой реакции среды на поверхности слизистых оболочек.

Возбудители болезней. Прионы, вирусы, бактерии и паразиты, проникнув в наше тело, могут размножаться, потреблять энергетические ресурсы, образовывать метаболиты и токсины — и тем самым повреждать клетки хозяина. Начало и течение заболевания после контакта его с возбудителем за-

от инфекций мочевых путей служит беспрепятственное мочеиспускание. **Задержка мочи** (например, при мочекаменной болезни; разд. 29.6), как правило, приводит к инфицированию мочевых путей.

Общие принципы врожденного иммунитета

!
Врожденный иммунитет основан на механизмах, которые действуют постоянно и сразу начинают бороться с патогенами в организме; при этом различают клеточные и гуморальные механизмы.

Свойства врожденной иммунной системы. Врожденная иммунная система присутствует уже при рождении и с самого начала жизни находится в распоряжении человека в случае заражения, поэтому может рассматриваться как «первая линия обороны» от вторгающихся возбудителей заболевания. В противоположность приобретенному иммунитету (см. ниже), врожденная иммунная система слабо различает друг от друга отдельные патогены.

Клетки врожденного иммунитета. К клеточным представителям врожденной иммунной системы главным образом относятся нейтрофильные и базофильные гранулоциты, макрофаги, моноциты и тучные клетки (лаброциты). Возбудителями заболеваний активируются **тканевые клетки**, например активированные макрофаги, тучные клетки, а также **фибробласты и клетки эпителия**. Все они выделяют различные медиаторы, которые привлекают и активируют другие клетки иммунной системы, мигрирующие затем к месту заражения.

Макрофаги и гранулоциты

!
Возбудители заболеваний могут быть уничтожены путем фагоцитоза и/или внеклеточными цитотоксическими веществами.

Фагоцитоз. Макрофаги и моноциты, а также гранулоциты способны фагоцитировать и затем внутриклеточно расщеплять болезнестворные микроорганизмы. Возбудители заболеваний попадают в фаголизосомы, в которых они разрушаются протеолитическими, гликолитическими и липолитическими ферментами, а также нуклеазами. Отчасти их компоненты бывают задействованы в активировании системы приобретенного иммунитета (см. ниже).

Дендритные клетки. Дендритные клетки, образующиеся из миелоидных и лимфоидных клеток-предшественников, захватывают чужеродные белки путем фагоцитоза и затем перемещаются в ближайшие лимфатические узлы, чтобы презентировать там антигены соответствующим Т-клеткам (см. ниже).

Нейтрофильные гранулоциты. Нейтрофильные гранулоциты высвобождают различные ферменты, такие как лизоцим, расщепляющий пептидогликаны, кислые фосфатазы, кислые протеазы и коллагеназы. Ферменты убивают бактерии и расщепляют коллагены, что облегчает миграцию воспалительных клеток в ткани. За счет экспрессии **НАДФ-Н-зависимой оксидазы** гранулоциты могут образовывать активные формы кислорода, которые оказывают сильное токсическое действие на бактериальные мембранны. Остатки нейтрофильных гранулоцитов, бактерий и инфицированных тканей составляют то, что мы называем **гноем**.

Эозинофильные гранулоциты. Эозинофильные гранулоциты высвобождают из внутриклеточных гранул эозинофильный катионный белок, главный основный белок (MBP, *major basic protein*), а также эозинофильный белок X, которые оказывают токсическое действие на паразитов, особенно червей. Медиаторы воспаления, в большом количестве образуемые эозинофильными гранулоцитами, представляют собой лейкотриены С4 и D4.

Базофильные гранулоциты. При наличии инфекции базофильные гранулоциты в основном высвобождают гистамин и серотонин, что приводит к расширению сосудов и дальнейшей миграции воспалительных клеток.

Toll-подобные рецепторы

!
Бактериальные структуры связываются определенными, toll-подобными, рецепторами (TLR, *toll like receptors*), которые запускают защитные механизмы.

Рецепторы для бактериальных структур. Чтобы иметь возможность специфически реагировать на компоненты бактерий, у макрофагов, моноцитов и гранулоцитов существуют различные рецепторные системы (toll-подобные рецепторы). Связывание бактерий с этими рецепторами запускает защитные механизмы.

■■■ **Toll-рецепторы.** Ген, кодирующий toll-подобные рецепторы, сходен с геном дрозофилы, который необходим для поляризации эмбриональных клеток. Без этого гена невозможно нормальное развитие насекомого. Поэтому открывшие этот ген нобелевский лауреат Нюслайн-Фольхард и ее сотрудники из Тюбингена назвали его *toll* (от нем. «классный», «замечательный»).

Рецепторы CD14 и TLR-4. У многих бактерий на поверхности присутствуют определенные липополисахариды (ЛПС). ЛПС с большим сродством связываются с рецептором CD14 (от англ. *cluster of differentiation*, более ста поверхностных белков клеток иммунной системы различаются соответствующей нумерацией, и CD14 является одним из них). Он активирует toll-подобный рецептор TLR-4.

TLR-4 индуцирует экспрессию различных воспалительных белков и цитокинов, с которыми мы подробно познакомимся в дальнейшем.

TLR-2. Многие бактерии экспрессируют на своей поверхности пептидогликаны, которые связываются с TLR-2 и тем самым активируют воспалительные клетки.

TLR-5, TLR-6, TLR-9. Определенные компоненты бактериальной ДНК (**CpG-повторы**) могут связываться с TLR-9, что через такие же сигнальные пути, как и при связывании с TLR-4 или TLR-2, ведет к активации клеток. Другие TLR служат для связывания **флагеллина** (TLR-5) или определенных бактериальных липопротеинов (TLR-6).

24.1. Восприимчивость к инфекции из-за дефектов toll-подобных рецепторов

Toll-подобные рецепторы участвуют в непосредственной неспецифической защите от возбудителей болезней. Важность toll-подобных рецепторов доказывает, в частности, тот факт, что генетические дефекты отдельных рецепторов повышают восприимчивость к определенным инфекционным заболеваниям (например, к туберкулезу). Носители мутаций заболевают чаще и тяжелее. Таким образом, гены toll-подобных рецепторов относят к генам восприимчивости к инфекциям, сотни из которых уже были идентифицированы.

Цитокины

! Цитокины — это молекулы, которые высвобождаются преимущественно клетками иммунной системы и играют важную роль в процессе воспаления.

Система интерферона. Различают интерфероны α и β (с практически идентичным действием) и γ . В то время как **интерферон γ** продуцируется только определенными иммунными клетками (NK-клетками, Т-клетками, см. ниже), интерфероны α и β высвобождаются практически любыми клетками в организме (например, клетками печени). Образование интерферона α индуцируется, помимо прочего, двухцепочной вирусной РНК, что обусловливает специфическую продукцию интерферона клетками, инфицированными вирусом. Продуцируемый интерферон α связывается с интерфероновыми рецепторами окружающих клеток, за счет чего подавляется синтез белка и, таким образом, репликация вируса. Интерферон стимулирует также экспрессию молекул МНС-1, благодаря чему инфицированные вирусом клетки лучше распознаются CD8-Т-клетками (см. ниже).

Гистамин и эйкозаноиды. К наиболее известным медиаторам воспаления относятся **гистамин**, **простагландины** и **лейкотриены**. Они увеличивают проницаемость эндотелия для воспалительных

клеток и активно привлекают их. Этот процесс называется хемотаксисом. Например, лейкотриен B4 и гистамин обладают очень сильным хемотактическим эффектом, а также увеличивают проницаемость сосудов. Гистамин образуется в основном в клетках крови и тканевых тучных клетках путем декарбоксилирования гистидина. Эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены) повсеместно образуются из арахидоновой кислоты (разд. 2.6).

Интерлейкин 1 (IL-1). IL-1 в значительной мере выделяется мононуклеарными фагоцитами и активирует эти клетки по механизму положительной обратной связи. Кроме того, IL-1 повышает экспрессию белков адгезии на клетках эндотелия и, следовательно, число воспалительных клеток в ткани. Системно IL-1 может вызывать лихорадку.

Фактор некроза опухоли (ФНО). ФНО производится в первую очередь макрофагами. ФНО играет роль прежде всего в борьбе с бактериальными инфекциями, поскольку стимулирует макрофаги/моноциты и усиливает пролиферацию В-лимфоцитов. Он стимулирует экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия, усиливает действие других цитокинов (IL-1 и IL-6) и, наконец, вызывает повышение температуры.

Система комплемента

! Система комплемента активирует воспалительные клетки и разрушает патогенные организмы.

Система комплемента. Система комплемента (рис. 24.1) состоит из нескольких белков, которые активируются в ходе каскада реакций и в итоге образуют пору в мембране возбудителя болезни. С этой «дырой» в мембране патоген становится неживеспособным и погибает.

Классический путь активации комплемента. Контакт иммунной системы с патогеном (например, с бактерией) приводит к образованию антител против соответствующих структур (антител) возбудителя (см. ниже). Образуются комплексы антиген-антитело, активирующие фактор **C1** системы комплемента. Фактор C1 — это протеаза, которая активирует белки C2 и C4 с образованием активного комплекса **C4b2a**. Последний, в свою очередь, тоже обладает протеазной активностью и стимулирует превращение фактора C3 в **C3b** путем ограниченного протеолиза. C3b связывается с C4b2a и активирует следующую протеазу в каскаде путем расщепления фактора C5 до C5b. C5b индуцирует в свою очередь сборку комплекса из факторов C6, C7, C8 и C9 в комплекс C5-9 (мембраноатакующий комплекс), который встраивается в клеточную мембрану возбудителя и вызывает лизис. Этот путь называют классическим путем каскада системы комплемента.

Альтернативный путь активации комплемента. В альтернативном пути поверхностные полиг

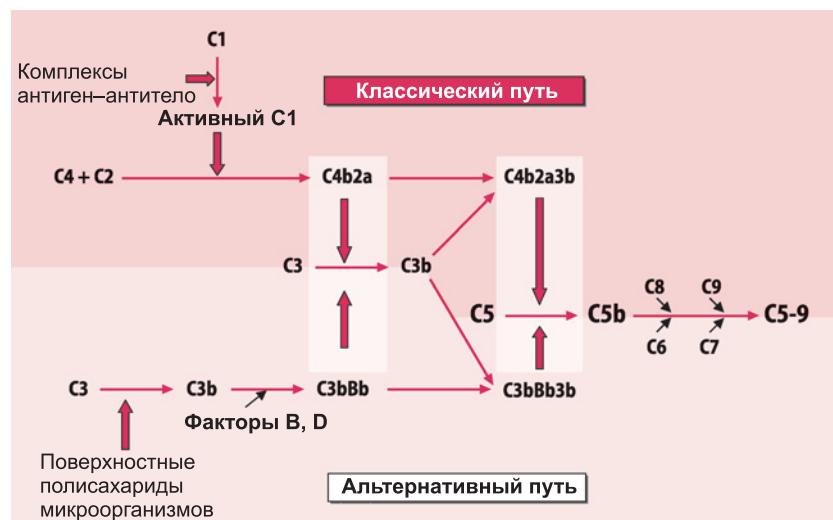


Рис. 24.1. Каскад системы комплемента. По классическому пути происходит активация фактора C4b2a, который стимулирует фактор 3 при ограниченном протеолизе. Комплекс из C4b2a и 3b действует как C5-конвертаза и стимулирует фактор C5, который образует с фактором C6–9 комплекс, атакующий мембранны. По альтернативному пути происходит образование фактора C3bBb, который активен как C3-конвертаза. C3b, образующийся путем протеолитического расщепления, формирует C5-конвертазу с C3bBb

сахарины клеток бактерий активируют фактор С3 до образования фактора С3b, и при содействии белков плазмы, факторов В и D, образуется активная протеаза (С3bBb3b), которая, как и в описанном выше случае, расщепляет С5 и индуцирует образование мембраноатакующего комплекса.

Дальнейшие действия системы комплемента. Компоненты С3a, С4a и С5a, высвободившиеся при активации системы, хемотаксически воздействуют на клетки иммунной защиты и повышают проницаемость сосудов (**антифилактическое действие**). С3b стимулирует прикрепление комплексов антиген–антитело к клеточной мембране (**иммунная адгезия**).

Коротко

Врожденный иммунитет

Врожденная иммунная система состоит из различных клеток и гуморальных компонентов, которые могут немедленно реагировать на возбудителя болезни.

Клетки неспецифической (врожденной) иммунной системы — это нейтрофильные, базофильные и эозинофильные гранулоциты, а также макрофаги. К гуморальной системе относятся, кроме того, цитокины, интерфероны и система комплемента.

Эффекторные механизмы врожденной иммунной системы запускают воспалительные реакции и/или уничтожают патогены. К эффективным механизмам относятся:

- высвобождение медиаторов воспаления, таких как гистамин, лейкотриены, простагландин;
- секреция цитокинов;
- фагоцитоз возбудителей болезней;
- высвобождение кислородных радикалов;
- активация системы комплемента.

24.2. Приобретенный иммунитет

Компоненты системы приобретенного иммунитета

! Специфическая иммунная система состоит в основном из Т- и В-лимфоцитов, которые сначала должны быть активированы антигенами возбудителей болезни.

Основной принцип. Специфический иммунитет распознает определенные структуры возбудителя заболевания (антителы), на которые может реагировать иммунная система. Эти структуры связываются на поверхности лимфоцитов рецепторами или секреируемыми антителами.

Происхождение лимфоцитов. Стволовые клетки костного мозга образуют эритроидные (дифференцируются в эритроциты), миелоидные (дифференцируются в макрофаги и гранулоциты) и лимфоидные (дифференцируются в лимфоциты) клетки-предшественники (разд. 23.4). Лимфоидные клетки-предшественники дифференцируются далее в В-лимфоциты (созревание в костном мозге, *bone marrow*) и Т-лимфоциты (созревание в тимусе, или вилочковой железе).

Т-лимфоциты

! CD4-Т-лимфоциты могут стимулировать другие иммунокомпетентные клетки путем образования цитокинов; CD8-Т-лимфоциты убивают собственные клетки организма, инфицированные возбудителем болезни.

Рецепторы Т-клеток. Все Т-клетки несут на своей поверхности **Т-клеточные рецепторы**. Ре-

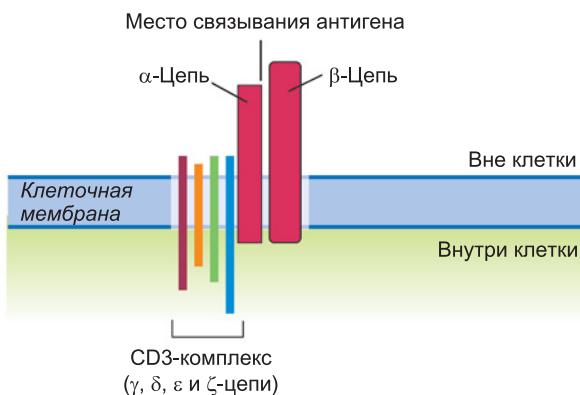


Рис. 24.2. Схема строения рецепторов Т-клеток

ректор Т-клеток состоит из одной α - и одной β -цепи, которые различаются от Т-клетки к Т-клетке (рис. 24.2). Цепи α и β образуют вариабельные части рецепторов Т-клеток и ассоциированы с γ , δ , ϵ - и ζ -цепями, одинаковыми для всех Т-клеток.

CD4 и CD8. Помимо Т-клеточных рецепторов Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности рецепторы CD4 или CD8. В зависимости от того, какая из этих двух молекул экспрессируется, различают **CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки**. В связи с их функцией CD4⁺-клетки называют также **вспомогательными Т-клетками (Т-хелперами)**, а CD8⁺-клетки — **цитотоксическими Т-клетками (Т-киллерами)**. Функция CD8⁺-Т-клеток в несколько упрощенном виде заключается в удалении инфицированных вирусом собственных клеток организма, тогда как CD4⁺-Т-клетки в инфицированных вирусом тканях, а также при бактериальных инфекциях продуцируют цитокины, активирующие другие иммунные клетки.

Активация. Т-клетки распознают чужеродные белки, которые называются антигенами. Белки не могут быть распознаны Т-клетками непосредственно: сначала они должны быть к этому «подготовлены», например макрофагами. Макрофаги захватывают и поглощают возбудителей болезней, например бактерии, переваривая их до коротких белковых фрагментов. Последние уже в транспортных везикулах эндоплазматической сети связываются с **молекулами** главного комплекса гистосовместимости **МНС** (*major histocompatibility complex*). При встраивании комплекса из фрагмента антигена и молекулы МНС в клеточную мембрану на поверхности клетки появляется новая структура (рис. 24.3). Т-клетка при помощи своего рецептора распознает как антигенный белок, так и молекулу МНС, которая относится к организму хозяина, поэтому говорят о гипотезе **измененного своего (altered self)**, служащего объектом распознавания. К тому же молекулы CD4 или CD8 взаимодействуют с МНС-комплексом, стимулируя связывание рецепторов Т-клеток с антигеном.

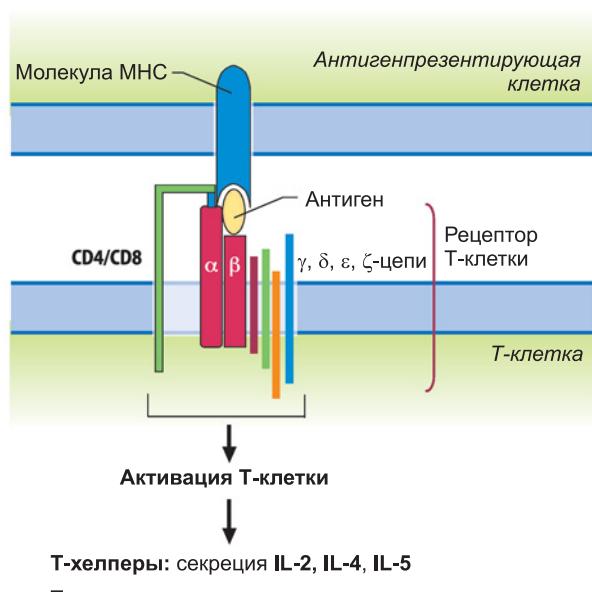


Рис. 24.3. Активация Т-клеток. Антиген распознается рецептором Т-клеток в контексте молекул МНС на антигенпрезентирующих клетках. Через ассоциированные γ , δ , ϵ - и ζ -цепи комплекса CD3 сигнал передается в клетку. Молекула CD4 или CD8 усиливает активацию через Т-клеточные рецепторы за счет контакта с молекулой МНС и внутриклеточной ассоциации с тирозинкиназами. В зависимости от типа активации Т-клеток приводит к секреции цитокина или к прямому уничтожению клеток-мишеней

Система МНС. Молекулы МНС, у человека обозначаемые как HLA (*human leukocyte antigen*), подразделяются на два класса (МНС класса I и МНС класса II). CD8⁺-Т-клетки всегда распознают свой антиген в комплексе с молекулами МНС класса I, тогда как CD4⁺-Т-клеткам для распознавания антигена требуются молекулы МНС класса II (таким образом, клетки МНС класса II «ограничены»). Молекулы МНС класса II экспрессируются только иммунокомпетентными клетками и презентируют фагоцитированные белки на поверхности лимфоцитов. Макрофаги и дендритные клетки могут посредством различных поверхностных рецепторов фагоцитировать патогены. Внутриклеточные фагосомы превращаются в лизосомы, а фагоцитированные белки деградируют при участии ферментов до пептидных фрагментов. Лизосомы затем сливаются с везикулами аппарата Гольджи, содержащими молекулы МНС класса II. Часть пептидных фрагментов связываются с молекулами МНС класса II и, таким образом, вместе с молекулами МНС класса II презентируются на клеточной поверхности CD4⁺-Т-клетками.

Презентация антигена и стимуляция наивных Т-клеток. Для первичного ответа наивные Т-клетки сначала должны встретиться с антигеном. Для этого макрофаги связывают антигенные пептиды

с молекулами МНС и презентируют их на своей поверхности (см. выше). Возникает связь между системами врожденного и приобретенного иммунитета (макрофагами и Т-клетками соответственно). Для каждого антигена имеется только один специфический **рецептор Т-клеток**. Поскольку в окружающей нас среде содержатся миллиарды возможных патогенных антигенов, необходимо соответствующее число рецепторов Т-клеток. Многочисленные рецепторы Т-клеток различаются только α - и β -цепями — вариабельными компонентами Т-клеточных рецепторов. Вариабельные компоненты служат для связывания с антигеном, тогда как инвариабельные компоненты Т-клеточных рецепторов служат для дальнейшей передачи сигнала в Т-клетку. Молекулярный механизм возникновения этого колоссального разнообразия Т-клеток объясняется соматической рекомбинацией генных сегментов (см. ниже). Активируется только та Т-клетка, рецептор которой подходит к антигену, презентированному в комплексе с молекулой МНС. Стимуляция Т-клеточного рецептора приводит к пролиферации Т-клеток (рис. 24.3).

Созревание Т-лимфоцитов. Предшественники Т-клеток не экспрессируют ни CD8, ни CD4 ($CD8^-/CD4^-$ -Т-клетки) и в таком виде мигрируют в субкапсулярную область тимуса. Там они начинают экспрессировать Т-клеточный рецептор путем перегруппировки генных сегментов (см. ниже). За счет этого возникает множество рецепторов Т-клеток, обладающих различной специфичностью. Т-клетки, несущие теперь на поверхности комплекс $CD3/\text{Т-клеточный-рецептор}$, экспрессируют молекулы CD4 и CD8 ($CD4^+/CD8^+$) и мигрируют далее в кору тимуса. На двух последующих **этапах отбора** выявляется, подходят ли случайно возникшие рецепторы Т-клеток для связывания антигена. Тимоциты, которые надлежащим образом распознают чужеродные антигены, в итоге созревают и покидают железу, тогда как Т-клетки, распознавающие собственные антигены, гибнут.

Т-хелперы. Центральную роль в дальнейшей регуляции иммунного ответа играют $CD4^+$ -Т-хелперы, которые после стимуляции посредством Т-клеточного рецептора выделяют **специфические цитокины**: интерлейкины 2, 4, 5 и 6 (рис. 24.3). Интерлейкин 2 — это гормон роста Т-клеток, стимулирующий их пролиферацию. Он действует только на те Т-клетки, которые были предварительно стимулированы через свои рецепторы и связались с каким-либо антигеном. Таким образом начинается стремительное размножение первично активированных Т-клеток. В случае если пролиферация фактически начинается с одной клетки, речь идет о клonalной экспансии. Интерлейкин индуцирует пролиферацию как Т-хелперов, так и Т-киллеров, которые распознают соответствующий антиген.

Т-киллеры. Цитотоксические Т-клетки, или Т-киллеры, способны непосредственно разрушать клетки-мишени (рис. 24.3). Например, для разрушения клеток, инфицированных вирусом, Т-клетки используют в основном три белка: **перфорин**, **гранзим** и **CD95-лиганды (CD95L)**. Перфорин имеет структуру и функции, сходные с комплексом C5b-9 системы комплемента (разд. 24.1; рис. 24.1), и пермеабилизует мембрану клетки-мишени, вследствие чего та погибает. Каким образом сам лимфоцит защищен от такой судьбы, пока неясно.

CD95L и гранзим индуцируют **апоптоз** в клетке-мишени (разд. 2.5). Чтобы не допустить гибели каждой клетки, встретившейся с Т-киллером, нападению подвергаются только те клетки, которые на своей поверхности несут антиген, распознаваемый Т-клеточным рецептором в комплексе с молекулами МНС. В то время как Т-хелперные клетки не имеют собственной эффекторной функции и оказывают на другие иммунные клетки только регуляторное воздействие, Т-киллеры активно элиминируют клетки-мишени, в особенности клетки, инфицированные вирусом.

Антитела

! Антитела образуются активированными В-лимфоцитами. После связывания антител с патогеном последний может нейтрализоваться, подвергнуться эффективному фагоцитозу или разрушиться за счет активации системы комплемента.

Структура антител. Иммуноглобулины (Ig) подразделяют на пять классов: IgM, IgG, IgA, IgD и IgE. Все антитела имеют сходное строение (рис. 24.4). Они состоят из четырех белковых цепей, которые объединены друг с другом дисульфидными мостиками. Две из этих цепей имеют молекулярную массу около 50 кДа и называются

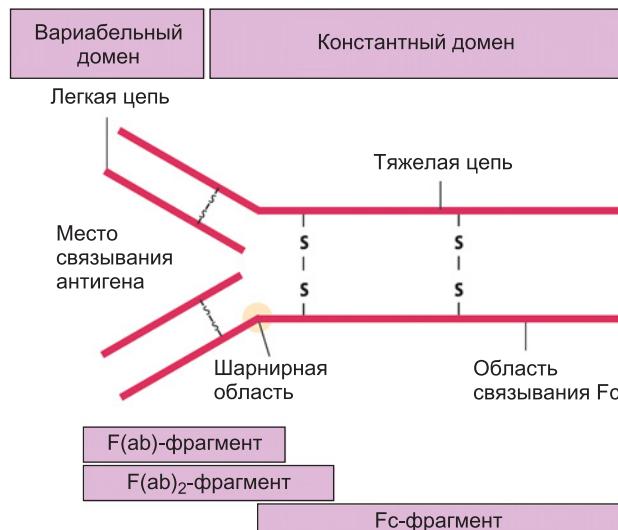


Рис. 24.4. Схематичное строение иммуноглобулинов

ся **тяжелыми цепями**. Другие две цепи с молекуларной массой около 30 кДа называются **легкими** (рис. 24.4). Все цепи, подобно Т-клеточным рецепторам, состоят из константных частей, которые у иммуноглобулинов одного класса (например, IgG) одинаковы, но различаются у разных классов антител. Таким образом, константная часть (особенно тяжелых цепей) определяет тип иммуноглобулина. Вторая часть каждой цепи, напротив, вариабельна и различается у антител даже одного класса.

Свойства антител. Антитела различных классов обладают различными свойствами.

- **IgM** секретируются зрелыми В-клетками, формируют пентамер (из пяти связанных субъединиц). Из-за своего размера IgM не могут проходить через плаценту и поэтому не обеспечивают защиту эмбриона. Эти важнейшие антитела первыми контактируют с патогеном (обеспечивают первичный иммунный ответ).
- **IgG** обнаруживаются в сыворотке. Это важнейшие антитела, участвующие во вторичном ответе, т. е. после стимуляции специфической иммунной защиты.
- **IgA** обнаруживаются на слизистых оболочках большинства (но не всех) людей и защищают слизистые оболочки от возбудителей болезней.
- **IgE** присутствуют в растворимой форме в крови. В связанном с клетками состоянии находятся на поверхности тучных клеток. Обусловливают аллергические реакции (разд. 24.3).
- **IgD** секретируются на поверхности зрелых В-клеток. Их функция еще полностью не выяснена.

Многообразие иммуноглобулинов. Как обеспечивается разнообразие образующихся иммуноглобулинов? Если бы для каждого иммуноглобулина существовал свой собственный ген, то наш

геном должен был состоять только из генов, кодирующих многие миллиарды различных антител. Так как это невозможно, для создания многообразия иммуноглобулинов природа изобрела «модульную систему» (рис. 24.5). В геноме имеется ограниченное число (например, $n = 1000$) вариабельных (V) генов, двенадцать (D) **diversity-минигенов**, четыре (J) **junction-сегмента** и по одному гену для константного региона соответствующего типа антител: μ -ген для IgM, γ -ген для IgA, ϵ -ген для IgE и δ -ген для IgD.

В ходе созревания В-клеток на уровне ДНК происходит **соматическая рекомбинация**, т. е. перегруппировка. Так, вариабельный ген № V10 составляет вместе с diversity-геном № D4 и junction-геном № J2 единый вариабельный домен (или кодирующий его ген), тогда как другая В-клетка выбирает совершенно другую комбинацию. Благодаря комбинации относительно небольшого числа генов возникает огромное разнообразие вариабельных генов, которое дополнительно увеличивается за счет неточностей процессов разрыва/соединения и мутаций в вариабельных генах. Новый ген V10D4J2 в конце концов соединяется с μ -геном, и после транскрипции и трансляции образуется соответствующая молекула IgM.

Созревание иммуноглобулинов. В первые дни после заражения происходит образование и секреция **молекул IgM**, т. е. иммуноглобулинов, которые присутствуют на поверхности покоящейся В-клетки. Однако молекулы IgM в растворе образуют пентамеры и поэтому из-за стерических препятствий не очень эффективно устраниют возбудителей болезней. Поэтому через 4–8 дней В-клетка изменяет геном, а именно вырезает μ -ген и объединяет вариабельную часть гена иммуноглобулина с γ -геном. В результате синтезируются молекулы IgG, которые

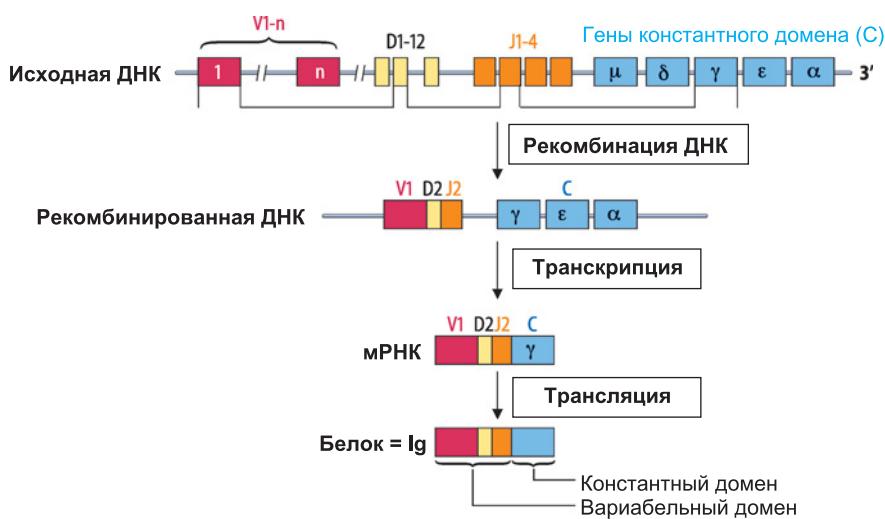


Рис. 24.5. Генетические основы разнообразия антител. Показано, как в модульной системе различные гены вариабельных областей (V), а также D (*diversity*) и J (*junction*) соединительных сегментов комбинируются с константной цепью и за счет этого может образовываться крайне много иммуноглобулинов. Вырезаемые фрагменты ДНК деградируют

имеют значительно более высокое сродство к соответствующему антигену, нежели молекулы IgM, и, следовательно, могут гораздо более эффективно бороться с патогенами (см. ниже). Поскольку произошла замена лишь μ -гена на γ -ген, вариабельный домен остается прежним и образующаяся молекула IgG способна распознавать тот же антиген, что и ранее синтезированная молекула IgM.

Способ действия антител. При связывании антител с поверхностью бактериальных клеток последние гораздо лучше распознаются и поглощаются фагоцитами. Этот процесс называют **опсонизацией**. Антитело присоединяется к бактерии антигенраспознающим участком молекулы, а своей константной частью, так называемой Fc-частью, связывается со специальными рецепторами на поверхности фагоцитов, так называемыми Fc-рецепторами. В результате бактерия активно захватывается фагоцитом и может быть легко им поглощена. Бактерии, нагруженные антителами, вызывают активацию системы комплемента, что приводит к лизису бактериальной стенки (см. выше). Антитела могут **нейтрализовать** возбудителя заболевания или токсины, так что собственные клетки хозяина больше не инфицируются, а токсины не оказывают своего действия.

В-лимфоциты

! В-лимфоциты распознают антигены, связанные с антителами на мемbrane. Связывание антигена стимулирует антигенспецифичные В-клетки к синтезу растворимых антител с идентичной антигенсвязывающей структурой.

Активация В-лимфоцитов. В-клетки стимулируются при связывании подходящих антигенов с антителами на их мемbrane и produцируют соответствующие растворимые антитела. Последние действуют вне клеток и подавляют распространение патогена в организме. Это играет важную роль в иммунном ответе в случае как внеклеточных возбудителей (бактерий или паразитов), так и внутриклеточных (например, вирусов). Антитела могут мгновенно нейтрализовать патогенный организм и представляют собой важнейший компонент иммунологической памяти.

Созревание В-лимфоцитов. В-лимфоциты созревают в костном мозге. Сначала гены иммуноглобулина перегруппировываются и экспрессируются на поверхности В-клеток как IgM. Незрелая В-клетка взаимодействует с антигенами, которые встречаются в ее окружении. Если какая-либо В-клетка распознает собственный антиген организма в костном мозге, она погибает путем апоптоза. Так элиминируются В-клетки, действие которых направлено против собственных структур организма (аутореактивно). Если В-клетка не выбра-

ковывается, то она мигрирует как зрелая В-клетка в лимфатические узлы или в селезенку.

Независимая от Т-клеток активация В-клеток и образование антител. Если какая-либо В-клетка связывается своим В-клеточным рецептором с соответствующим антигеном, это повлечет за собой ее активацию и пролиферацию и, наконец, секрецию IgM-антител. Такая В-клетка будет секретировать IgM-антитела без участия Т-лимфоцитов.

Рецепторы В-клеток. На поверхности В-клеток находятся также рецепторы, аналогичные рецепторам Т-клеток, распознающим определенный антиген. У В-клеток это иммуноглобулины типа IgD или самого IgM, которые отличаются от секретируемых иммуноглобулинов только коротким трансмембранным и очень коротким внутриклеточным доменами (рис. 24.6). Такие поверхностные иммуноглобулины называют антигенными рецепторами В-клеток. В-клеточный рецептор имеет очень специфичный вариабельный домен, способный распознавать только один соответствующий антиген. Антигены, распознаваемые В-клетками, — это не только короткие молекулы, представленные системой МНС, но и целые белки. При связывании

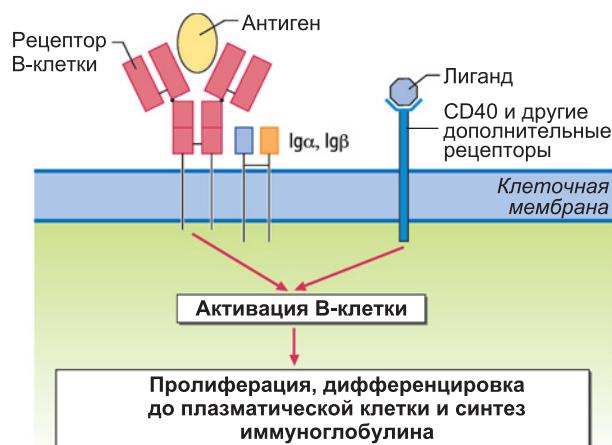


Рис. 24.6. Активация В-лимфоцитов. Дендритные клетки активируются через toll-подобные рецепторы и способны фагоцитировать бактерии. После переработки антигенов бактерий в лизосоме они наконец соединяются с молекулами МНС класса II. Если для презентированных антигенов находятся соответствующие специфичные Т-клетки, то они стимулируются к пролиферации. При связывании бактериального антигена В-клетками, специфичными к той или иной бактерии, происходит интернализация рецептора, а затем презентация того же антигена. Если теперь В-клетки встречаются с активированной Т-клеткой, то через комплекс МНС-II-пептид-TCR происходит взаимодействие CD40-лиганд/CD40-рецептора и цитокинов. Таким образом активируются В-клетки, после чего происходит смена классов иммуноглобулинов (IgM на IgG, IgM на IgE или IgM на IgA в зависимости от вида цитокинов) и соматическая гипермутация

антигена с В-клеточным рецептором (т. е. с поверхностью Ig с соответствующим вариабельным доменом) происходит активация последнего. Благодаря **специфичности вариабельных доменов** было установлено, что определенный антиген стимулирует только соответствующую В-клетку.

Зависимая от Т-клеток активация В-клеток. Если В-клетка связывает какой-либо антиген своим В-клеточным рецептором, то происходит интернализация комплекса антитело-антиген. В лизосомах антиген расщепляется на пептидные фрагменты (рис. 24.7). Эти фрагменты связываются с молекулами МНС класса II и презентируются на поверхности В-клетки (см. выше). Теперь CD4⁺-Т-клетка, специфичная к этому антигену, может распознавать его в комплексе с молекулами МНС класса II и стимулировать В-клетку через рецепторы (CD40L—CD40), а также посредством цитокинов. Поскольку Т-клетки, покинув-

шие тимус, могут распознавать только чужеродные антигены, то В-клетка за счет стимуляции Т-клеткой «знает», что распознанный и интерниализованный ей антиген был чужим для организма. В-клетка пролиферирует и секрецирует IgM и IgG-антитела.

Соматическая гипермутация. Часто сродство IgG (по сравнению с IgM) оказывается недостаточным для нейтрализации антигенов. В ходе дальнейшего процесса сродство антител к антигену может быть повышенено (соматическая гипермутация). В *зародышевых центрах* (*germinal centers*) различная доля антител мутирует случайным образом. В результате многие В-клетки образуют антитела, которые не способны связывать антиген. Однако часть В-клеток образует антитела, которые связываются с ним лучше. Такие В-клетки захватывают антиген гораздо быстрее (так как их рецептор имеет значительно большее сродство) и снова презентируют его CD4⁺-Т-клеткам на МНС класса II. Таким образом, они опять стимулируются Т-клетками, тогда как В-клетки, не способные связывать антигены из-за отсутствия стимуляции, умирают путем апоптоза (разд. 2.5).

Образование антител. После нескольких циклов гипермутаций образуется В-клетка, способная продуцировать высокоаффинные нейтрализующие IgG. В-клетки пролиферируют, и часть их дифференцируется в **плазматические клетки**. Последние мигрируют в костный мозг и выделяют антитела, которые могут нейтрализовать антигены во всем организме. Плазматические клетки образуют антитела с таким же вариабельным доменом, как у поверхностных иммуноглобулинов. Это является гарантией того, что возбудитель болезни или антиген будет распознан секрецируемым антителом. Таким образом, иммуноглобулины могут служить как поверхностными рецепторами, так и секрецируемыми эффекторными молекулами.

Естественные киллеры

! Естественные киллеры (NK-клетки) могут удалять из тела инфицированные или опухолевые клетки.

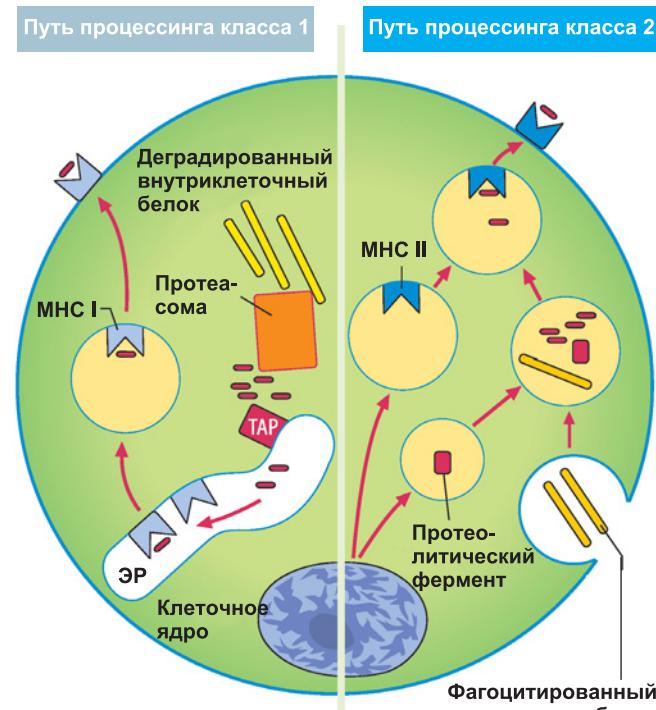


Рис. 24.7. Процессинг антигенов. Имеется существенное различие между процессингом белков, связывающихся с молекулами МНС класса I и молекулами МНС класса II. Процессинг МНС класса I: деградированные цитозольные белки расщепляются и их фрагменты поступают в эндоплазматическую сеть. Там они связываются с молекулой МНС класса I, после чего экспонируются на поверхности, где становятся доступными для CD8⁺-цитотоксических Т-клеток. Процессинг молекул класса II: везикулы, содержащие фагоцитированные белки, сливаются с лизосомами, что приводит к их более глубокой деградации. Если везикулы сливаются с содержащими молекулы МНС класса II везикулами, происходит связывание пептидных фрагментов с молекулами МНС класса II, которые затем экспонируются на клеточной поверхности

Уничтожение МНС-отрицательных клеток. Как упоминалось выше, цитотоксические Т-лимфоциты могут убивать клетки, инфицированные вирусом, только при презентировании вирусных антигенов в комплексе с молекулами МНС. Некоторые вирусы (например, цитомегаловирус) избегают атаки цитотоксических Т-клеток за счет подавления экспрессии МНС в инфицированной клетке. Однако эти клетки могут быть распознаны и уничтожены естественными киллерами, которые не нуждаются в созревании (поэтому называются «натуральными» киллерами) и способны выполнять свою функцию с момента рождения.

24.2. Развитие иммунного ответа при папилломах

Первичное заражение. Эффективный иммунный ответ требует наличия функциональных иммунных клеток в месте инфекции. При первичном заражении часто проходят годы, прежде чем вирус встретит иммунные клетки. При заражении вирусом (например, папилломавирусом кожи, или HPV 12) он будет сначала воспроизводиться локально (с образованием папилломы). Пока вирус остается в коже, он не встретится с Т-лимфоцитом, так как в отличие от лимфатических узлов и селезенки в коже наивные Т-клетки отсутствуют и иммунный ответ на зараженные вирусом клетки развиваться не будет. Поэтому часто папиллома может годами развиваться беспрепятственно.

Развитие иммунного ответа. Однако если при усиленном воспроизведении вируса или при механическом воздействии на кожу (например, когда по пальцу ползет улитка) происходит интенсивное распространение вируса, это приводит к заражению дендритных клеток кожи (клеток Лангерганса) и/или к попаданию вируса через лимфатические сосуды в лимфатические узлы. Там также происходит заражение макрофагов или дендритных клеток и презентация вирусных антигенов CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеткам. Аналогичный эффект достигается за счет активации дендритных клеток (например, через toll-подобный рецептор TLR 7 при использовании лечебных кремов на основе имиквимода). Теперь, если среди многих наивных CD4⁺-Т-клеток находится CD4⁺-лимфоцит, специфичный вирусу, он будет пролиферировать и продуцировать цитокины. Последние способствуют пролиферации CD8⁺-Т-клеток, которые распознали свой антиген на эмигрировавших клетках Лангерганса. Кроме того, В-клетки, связывающие антиген на своей поверхности, стимулируются к фагоцитозу. Теперь вирусспецифичные В-лимфоциты также презентируют вирусные антигены на молекулы МНС класса II и далее стимулируются при участии CD4⁺-Т-клеток к пролиферации и смене класса антител (см. выше). Дифференцировавшиеся В-клетки мигрируют в костный мозг и продуцируют там HPV-12-специфичные антитела. Активированные Т-клетки мигрируют из лимфатических узлов и проникают в пораженный участок ткани. Там они обнаруживают инфицированные HPV-12 клетки и разрушают их (что приводит к исчезновению папилломы). В итоге благодаря вновь образованным антителам и увеличенному числу CD4⁺-Т-клеток и CD8⁺-Т-клеток человек приобретает иммунитет к папилломам вирусного происхождения.

Иммунологическая память

! Формирование иммунологической памяти предотвращает повторное заболевание при заражении организма тем же возбудителем.

Клетки памяти. Описанная выше активация Т- и В-клеток приводит к их массивной пролиферации, созреванию Т-хелперов и Т-киллеров и синтезу антител, которые элиминируют патоген чаще всего в течение нескольких дней. Как только возбудитель исчезает, клетки погибают путем апоптоза в отсутствие стимулирующего антигена. Лишь незначительная часть клеток переживает этот процесс и переходит в покоящееся состояние, в котором может находиться годами. Эти клетки называются клетками памяти.

Иммунитет. Клетки памяти способны очень быстро реагировать на повторное заражение тем же патогеном, так как все процессы созревания уже завершены. В случае В-клеток уже произошли переход от синтеза IgM к синтезу IgG и **соматическая гипермутация**. Благодаря очень быстрой реакции клеток памяти на повторное столкновение с возбудителем инфекции или с антигеном, заболевание может быть предотвращено или, по крайней мере, значительно ослаблено.

Иммунизация. Описанные выше механизмы лежат в основе **вакцинации**, когда в организм вводят ослабленных или убитых возбудителей болезни или их токсины. При этом происходит активация В-клеток с индукцией нейтрализующих антител. Теперь в случае заражения организма соответствующим патогеном последний сразу же элиминируется антителами еще до появления симптомов. Этот вид прививок называют **активной иммунизацией**. Если в организм вводят только антитела или же смесь иммуноглобулинов, то такой прием называют **пассивной иммунизацией**. Она проводится в случаях, когда заражение уже произошло или точно произойдет и прибегать к активной иммунизации уже поздно.

Коротко

Специфическая иммунная система

Специфическая иммунная система состоит из Т- и В-лимфоцитов, а также из естественных киллеров (NK-клеток). Среди Т-клеток различают Т-хелперные и Т-киллерные клетки. Т-хелперы регулируют все другие клетки специфической иммунной системы посредством секреции цитокинов. Т-киллеры могут непосредственно убивать пораженные вирусом клетки.

В-лимфоциты после активации образуют антитела, которые направлены против бактерий, паразитов, а также вирусов.

Естественные киллеры убивают клетки независимо от молекул МНС класса I.

Уничтожение клеток, нагруженных антителами. Связывание антител на поверхности клетки-мишени повышает способность NK-клеток лизировать ее. NK-клетки убивают клетки-мишени путем индукции апоптоза.

Все клетки специфической иммунной системы активируются путем связывания антигенов со специфическими рецепторами (антигенными рецепторами). Т- и В-лимфоциты созревают соответственно в **зобной железе**, или тимусе, и **костном мозге**. При этом клетки, которые потенциально могут распознавать собственные клетки организма или антигены организма, элиминируются. Иммунная защита может быть поддержана активной или пассивной вакцинацией.

24.3. Патофизиология иммунной системы

Аутоиммунные заболевания

! При нарушении регуляторных систем иммунная система может начать распознавать структуры и антигены собственного организма как чужеродные. Аутоиммунные заболевания возникают, вероятно, в результате действия экзогенных стимулов при генетической предрасположенности.

Удаление аутоиммунных клеток. Аутоиммунные заболевания возникают из-за реакции иммунных клеток на собственные клетки организма, которые распознаются как чужеродные. Для предотвращения такой реакции, потенциально очень опасной для организма, в норме иммунная система тщательно контролируется. Так, аутореактивные Т-клетки элиминируются уже в тимусе. Значительная часть аутореактивных В-клеток удаляется в костном мозге.

Нарушение регуляции. Регуляторные механизмы иногда нарушаются, что приводит к развитию аутоиммунных заболеваний. Как развиваются эти заболевания, еще не вполне ясно. Существует гипотеза, согласно которой вирусные (а может быть, и бактериальные) инфекции приводят к презентации антигенов, сходных с собственными антигенами организма, на инфицированных клетках (**гипотеза мимикрии**). Если болезнь излечивается эффекторами иммунной системы, то иммунные клетки не элиминируют, а атакуют сходный антиген, находящийся на собственных клетках в организме. Иногда вирусное заболевание вызывает аутоиммунное нарушение за счет активации toll-подобных рецепторов. Активация toll-подобных рецепторов приводит к образованию **интерферона α** , который стимулирует экспрессию белков МНС класса I. Собственные клетки организма становятся «видимыми» для иммунной системы, поскольку в норме эти собственные клетки с антигенами остаются защищенными иммунной системой, пока они не экспрессируют молекул МНС класса I.

Предрасположенность к аутоимменным заболеваниям, скорее всего, наследуется. При **генетической предрасположенности**, таким образом, может иметь место аутоиммунное заболевание, индуцированное вирусом или бактерией. Это приводит к поражению иммунной системой совершенно разных органов, например при **ревматоидном артрите** может поражаться суставная смазка, при **аутоиммунном гломерулонефrite** страдают почки, а при **множественном склерозе** — глиальные клетки. При некоторых аутоиммунных заболеваниях затрагивается несколько органов, например при ***Lupus erythematosus*** (системной красной волчанке) поражаются кроветворная система, почки и легкие.

Лечение. Патофизиология аутоиммунных заболеваний недостаточно исследована. Чаще всего используются неспецифические методы лечения, например глюкокортикоидами, имеющими иммуносупрессивное действие.

24.3. Витилиго

Действие иммунной системы может быть направлено против антигенов на меланоцитах. При витилиго обнаруживаются антитела против различных белков, которые экспрессируются меланоцитами. Иммунная реакция приводит в таком случае к разрушению этих клеток, вследствие чего утрачивается пигментация кожи. Сначала возникают белые пятна, а затем болезнь может привести к полной утрате пигментации.

Реакции гиперчувствительности (аллергии)

! Различают четыре разных типа гиперчувствительности.

Тип I. Этот тип аллергических реакций называют также **реакцией немедленного типа**. Иммунная система направляется при этом против совершенно безвредных антигенов, например пыльцы растений. После первого контакта с антигенами, которые называют также **аллергенами**, В-лимфоциты образуют **IgE**. Таким образом, аллергическая реакция имеет место только при повторном контакте с антигеном. Молекулы IgE связываются своими Fc-частями с Fc-рецепторами тучных клеток, что сначала не приводит к активации этих клеток. Однако если при последующей экспозиции аллерген соединит две молекулы IgE между собой, то тучные клетки активируются, дегранулируют и высвобождают гистамин. Помимо этого, при стимуляции они секрецируют или синтезируют серотонин и лейкотриены.

В результате действия этих медиаторов развивается клиническая картина аллергической реакции, например аллергического ринита (**сенной лихорадки**). Гистамин вызывает расширение сосудов,

выход из них плазмы, отек слизистых оболочек, а также секрецию желез, сужение бронхов и т. д. Лейкотриены действуют в основном как бронхосужающие средства, что также приводит к обструкции дыхательных путей и препятствует дыханию (*asthma bronchiale, бронхиальная астма*). Гистамин способствует образованию отеков кожи (*urticaria, крапивница*). Переход значительного объема плазмы в ткани при генерализованном выбросе гистамина может приводить к резкому падению артериального давления (**анафилактический шок**).

Для лечения аллергических реакций немедленного типа главным образом применяют **антигистаминные препараты**, которые подавляют связывание гистамина с его рецепторами и таким образом снижают воспалительную реакцию.

Тип II. Этот тип гиперчувствительности основан на образовании **IgM** и **IgG** против клеток. При связывании антител в тканях, где находятся клетки-мишени, активируется система комплемента и развивается воспаление. Реакция II типа возникает, в частности, при переливании эритроцитов с антигенами донора, направленными против антител реципиента (разд. 23.7).

Тип III. Этот тип гиперчувствительности характеризуется отложением **комплексов чужеродных антигенов с антителами**. Комплексы активируют систему комплемента, что приводит к разрушению ткани. Особенно часто страдают клубочки почек (glomerulonefritis). Комплексы могут откладываться на сердечных клапанах и служить причиной локального воспаления (эндокардита). Разрушение ткани иногда приводит к патологии сердечных клапанов (см. 26.2).

Тип IV. Гиперчувствительность IV типа вызывается не растворимыми антителами, а **CD4⁺-лимфоцитами**. Классическими примерами являются контактный дерматит (например, аллергия на никель) и сенсибилизация Т-лимфоцитов туберкулезными бактериями. Активированные Т-клетки индуцируют продукцию цитокинов, которые в конце концов вызывают воспаление ткани. Так как воспалительная реакция возникает только через 1–2 дня после контакта с антигеном, гиперчувствительность типа IV называют также замедленной.

Иммунодефицит

! Иммунодефицит может быть врожденным, следствием врачебного вмешательства или повреждения и болезней иммунной системы.

Причины иммунодефицита. Существует несколько очень редких генетических дефектов, связанных с иммунодефицитом. Значительно чаще встречается приобретенный иммунодефицит. При лечении опухолей цитостатиками или лучевой терапией нередко поражаются не только опухолевые

клетки, но и лейкоциты. Лечение аутоиммунных заболеваний (см. выше) глюкокортикоидами с иммуносупрессивным действием (разд. 21.5) также наносит ущерб иммунной защите. Еще одна относительно частая причина — заражение ВИЧ (см. 24.4). Как правило, иммунная защита ослабляется в пожилом возрасте.

24.4. ВИЧ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) инфицирует CD4⁺-Т-хелперные клетки, вследствие чего они погибают. В результате число Т-хелперных клеток в организме постоянно снижается, что в итоге приводит к недостаточности как В-, так и Т-клеточной систем. Т-хелперы играют центральную роль в регуляции иммунного ответа, без них не может осуществляться активация CD8⁺-Т-клеток и В-лимфоцитов. Поэтому больные часто страдают от инфекций, даже таких, которые вызывают обычно неопасные возбудители, а также от развития опухолей, что в конце концов приводит к смерти.

■■■ Даже при наличии первично интактной иммунной системы различные заболевания могут способствовать развитию инфекционных болезней. Например, больные кистозным фиброзом (муковисцидоз, см. 3.1) часто страдают от поражения *Pseudomonas aeruginosa*.

Последствия иммунодефицита. В организме больных с ослабленной иммунной системой могут размножаться возбудители болезней, которые у здоровых людей не имели бы никаких шансов на выживание. Поэтому такие пациенты тяжело переносят инфекции, вызываемые обычно безвредными патогенами (см. Введение).

Коротко

Патофизиология иммунной системы

Различают четыре типа гиперчувствительности: при гиперчувствительности типа I активируются тучные клетки и наступает немедленная аллергическая реакция. Гиперчувствительность типов II, III и IV связана с иммуноглобулинами, иммунными комплексами или с Т-клетками соответственно.

При иммунодефиците увеличивается уязвимость организма к возбудителям заболеваний.

Литература

- Burmester GR, Pezzutto A (2003) Taschenatlas der Immunologie. Thieme, Stuttgart
- Flajnik MF, Kasahara M (2010) Origin and evolution of the adaptive immune system; genetic events and selective pressures. Nat Rev Genet 11 (1); 47–59

- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J (2003) immunology, 5th edn, Freeman, New York
- Hill N, Sarvetnick N (2002) Cytokines; promoters and dampeners of autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 14: 791–797
- Honjo T, Kinoshita K, Muramatsu M (2002) Molecular mechanism of class switch recombination: linkage somatic hypermutation. *Annu Rev Immunol* 20: 165–196
- Kayser F, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM (2001) Medizinische Mikrobiologie. Thieme, Stuttgart
- King C (2009) New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells. *Nat Rev Immunol* 9 (11): 757–66
- Klein L, Hinterberger M, Wirnsberger G, Kyewski B (2009) Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nat Rev Immunol* 9 (12): 833–44
- Köhler G, Milstein C (1975) Continuous cultures of fused cells secreting anti body of predefined specificity. *Nature* 256: 495–497
- Moser M (2003) Dendritic cells in immunity and tolerance—do they display opposite functions? *Immunity* 19: 5–8
- Ohashi PS, DeFranco AL (2002) Making and breaking tolerance. *Curr Opin Immunol* 14: 744–759
- Paul WE (2003) Fundamental Immunology. Lippincott Raven, Philadelphia
- Rajewski K, Schirrmacher V, Nase S, Jerne NK (1969) The requirement of more than one antigenic determinant for immunogenicity. *J Exp Med* 129: 1131–1143
- Rammensee HG, Weinschenk T, Gouttefangeas C, Stevanovic S (2002) Towards patient-specific tumor antigen selection for vaccination. *Immunol Rev* 188: 164–76
- Takeda K, Kaisho T, Akira S (2001) Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 21: 335–76
- Tonegawa S (1983) Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 302: 575–581
- Zinkernagel RM, Doherty PC (1974) Immunological surveillance against altered self components by sensitised T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature* 251: 547–548

VI

СЕРДЦЕ И КРОВЕНОСНАЯ СИСТЕМА

ГЛАВА 25. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА

ГЛАВА 26. МЕХАНИКА СЕРДЦА

ГЛАВА 27. ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В СЕРДЦЕ И КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК

ГЛАВА 28. КРОВООБРАЩЕНИЕ

Глава 25

Электрофизиология сердца

Ханс-Михаэль Пипер

Введение

Студент Хайнц С. при смене перегоревшей лампочки забыл отключить электрический ток. Взявшись правой рукой за патрон лампочки, он почувствовал, как по телу прошел электрический разряд, после чего потерял сознание и упал. Через несколько секунд Хайнц С. очнулся и обнаружил, что не имеет повреждений, за исключением того, что получил следы ожога на правой руке. Электрический ток, мгновенно прошедший через его тело, вызвал в сердце циркулирующее возбуждение, которое приводит к высокочастотным и неконтролируемым сокращениям миокарда (фибрилляции сердца). Фибрillирующее сердце больше не перекачивало кровь, поэтому Хайнц С. потерял сознание. Позже нормальные процессы возбуждения в сердце спонтанно восстановились, что и спасло ему жизнь.

Странствуя, сарколемма имеет мембранный потенциал (МП), т. е. трансмембранное напряжение около -90 мВ. Эту разность потенциалов можно измерить, если ввести внутрь клетки микроэлектрод и провести дифференциальное измерение с использованием внеклеточного электрода в качестве сравнительного.

Причина возникновения мембранныго потенциала. Мембранный потенциал кардиомиоцита в покое примерно соответствует равновесному потенциалу Нернста для ионов K^+ . В действительности плазмалемма (сарколемма) в состоянии покоя обладает хорошей проводимостью для K^+ и очень низкой проводимостью для других ионов. В сердечной мышце в состоянии покоя концентрация внутриклеточного K^+ составляет примерно 140 ммоль/л, а внеклеточного K^+ — около 4 ммоль/л. Если подставить эти значения в уравнение Нернста, можно вычислить равновесный потенциал для ионов калия:

$$E_K = 61 \text{ мВ} \cdot \log 4/140 = -94 \text{ мВ.}$$

В покое проводимость мембраны кардиомиоцита для ионов калия определяется калиевыми каналами входящего выпрямления (I_{K1}), т. е. калиевыми каналами, которые быстро инактивируются при деполяризации до значений, превышающих -70 мВ. Каналы входящего выпрямления представляют собой калиевые каналы, проводимость которых увеличивается при гиперполяризации и которые в основном опосредуют вход K^+ в клетку.

25.1. Клетка рабочего миокарда в покое и в возбужденном состоянии

Потенциал покоя

! Клетки рабочего миокарда (кардиомиоциты) в невозбужденном состоянии обладают стабильным потенциалом покоя (ПП), равным -90 мВ; ПП приблизительно соответствует равновесному потенциалу для ионов K^+ .

Амплитуда мембранныго потенциала. Рабочие кардиомиоциты представляют собой электрически возбудимые клетки, которые в отсутствие внешней стимуляции остаются в стабильном состоянии покоя. В покое внутренняя часть клетки заряжена отрицательно по отношению к внеклеточному про-

Потенциал действия

! Потенциал действия (ПД) клетки рабочего миокарда необыкновенно продолжителен; его деполяризация включает фазу плато, длившуюся 200–400 мс; в течение этой фазы клетка не способна возбуждаться (остается рефрактерной).

Начало возбуждения. Если соседняя с покоящейся клетка электрически возбуждается, то между поверхностями обеих клеток, а также между внутриклеточными средами (через щелевые контакты) наблюдаются небольшие перемещения зарядов, вызванные генерацией ПД возбужденной клеткой. Слабые токи между соседними клетками также немного деполяризуют невозбужденную клетку. Если деполяризация достигает порогового значения, равного примерно -70 мВ, происходит быстрое открытие потенциалзависимых натриевых каналов. При этом значении потенциала K^+ -каналы входящего выпрямления уже оказываются инактивированными (см. выше).

Деполяризация и оверштут. Активация входа ионов натрия приводит к быстро усиливающейся деполяризации (рис. 25.1). МП резко деполяризуется (фаза 0 ПД, или деполяризация). Благодаря быстрой кинетике натриевого тока еще называют быстрым натриевым током (I_{Na}). Поскольку во время этой фазы проводимость плазмалеммы определяется почти исключительно большой натриевой проводимостью, МП стремится к равновесному потенциальному для этого иона. Внутриклеточная концентрация Na^+ составляет примерно 10 ммоль/л, внеклеточная — 140 ммоль/л. По уравнению Нернста равновесный потенциал натрия (E_{Na}) равен приблизительно $+60$ мВ. Однако это значение не достигается при генерации ПД, поскольку натриевые каналы потенциалзависимо инактивируются и закрываются. Этот процесс начинается при значениях потенциала -40 мВ и завершается в течение примерно 1 мс.

МП достигает небольшого, но положительного значения $+20$ мВ (оверштут), затем начинается ранняя быстрая (частичная) реполяризация (фаза 1). За частичную реполяризацию отвечает последующий выход калия (транзиторный выходящий калиевый ток, I_{to}), а также вход Cl^- (I_{Cl}) (Ионы Cl^- проникают в клетку, однако из-за их отрицательного заряда наблюдается выходящий ток!).

Фаза плато. Фаза быстрой реполяризации завершается длительной фазой плато (фаза 2), в течение которой МП находится на уровне примерно 0 мВ. Эта фаза определяется равновесием между вышеназванными реполяризующими токами и медленным входом кальция (I_{Ca}), который основан на потенциалзависимой активации кальциевых каналов L-типа. Эти каналы активируются при мембранных потенциалах выше -40 мВ и очень долго остаются в открытом состоянии. Они определяют фазу плато в течение примерно 300 мс (200–400 мс в зависимости от частоты сердечных сокращений и расположения клеток).

Реполяризация. Когда кальциевые каналы инактивируются и реполяризующие токи больше не компенсируются, начинается последняя фаза ПД (фаза 3), окончательная (медленная) реполяри-

зация. В реполяризации принимает участие целый ряд различных токов, прежде всего калиевых. Особенно важны калиевые токи выходящего выпрямления (называемые также токами замедленного выпрямления, I_K); в отличие от токов входящего

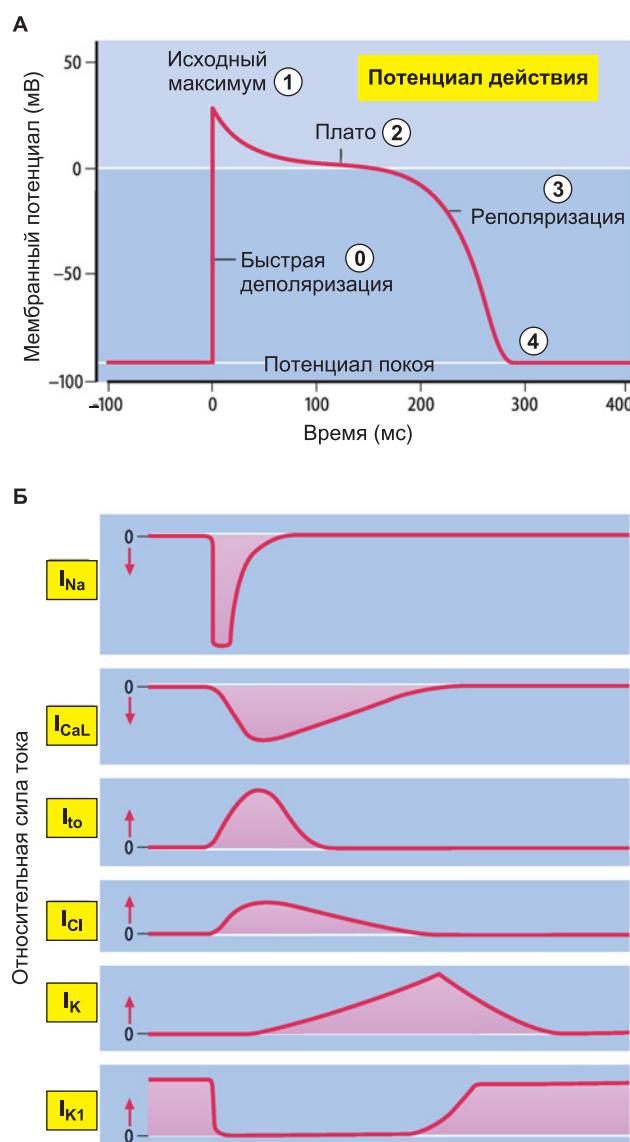


Рис. 25.1. Потенциал действия клетки рабочего миокарда. А. В потенциале действия можно выделить 5 фаз. Фаза 0 — фаза быстрой деполяризации (резкий скачок МП). Быстрая частичная реполяризация после скачка МП определяет следующую фазу 1, которая переходит в фазу 2 (плато). Медленная окончательная реполяризация (фаза 3) возвращает мембранный потенциал к значениям в покое (фаза 4). Б. Относительная сила тока задействованных ионных каналов: I_{Na} — натриевый ток; I_{CaL} — кальциевый ток L-типа; I_{to} — транзиторный выходящий калиевый ток; I_{Cl} — хлорный ток; I_K — калиевый ток замедленного выпрямления; I_{K1} — калиевый ток входящего выпрямления. Стрелки указывают направление тока: ↓ вход ионов; ↑ выход ионов

Таблица 25.1. Ионные каналы и соответствующие гены ключевых белковых компонентов для основных токов потенциала действия в миокарде желудочка и в синоатриальном узле

	Ток	Ген
Желудочки	фаза ПД 0	I_{Na} SCNSA
	фаза ПД 1	I_{to} KCND3 (Kv4.3)
	фаза ПД 2	I_{CaL} CACNA1C (α_{1c})
	фаза ПД 3	I_{Kr} KCNH3 (HERG)
		I_{Ks} KCNQ1 (KvLQT1)
	фаза ПД 4	I_{K1} KCNJ2 (Kir 2.1)
Синоатриальный узел	диастола	I_f HCN4

выпрямления (I_{K1}) они активируются только в деполяризованной клетке и с большой временной задержкой. (Токами выходящего выпрямления называют калиевые токи, которые сильнее в выходящем направлении, т. е. при деполяризации, чем во входящем, т. е. при гиперполяризации.) Различают медленные и быстрые компоненты I_K (I_{Ks} и I_{Kr}), которые опосредуются различными ионными каналами. Во время фазы окончательной реполяриза-

ции преобладает проводимость клеточной мембраны для K^+ . Следовательно, мембранный потенциал вновь стремится к равновесному потенциалу для K^+ , равному приблизительно -90 мВ. При этом доминирует K^+ -ток входящего выпрямления (I_{K1}). Он определяет МП даже после завершения ПД, т. е. в состоянии покоя (фаза 4). Гены и белковые структуры ионных каналов, принимающих участие в генерации ПД, в большинстве идентифицированы и подробно описаны в разд. 4.2 (табл. 25.1).

Рефрактерный период. Во время фазы плато клетка сердечной мышцы электрически абсолютно рефрактерна (рис. 25.2). В течение этого времени следующий ПД возникнуть не может. Длительность фазы плато обычно больше, чем однократное сокращение сердца. По этой причине в сердечной мышце не происходит перекрывания одиночных сокращений, или тетануса, что функционально не имело бы смысла, поскольку желудочки сердца могут выполнять свою насосную функцию только при разделенных во времени сокращениях.

Абсолютный рефрактерный период завершается во время фазы реполяризации при МП около -40 мВ, потому что выше этих значений быстрые натриевые каналы остаются полностью инактивированными из-за своей потенциалзависимости. Если клетка реполяризуется до более отрицательных значений, натриевые каналы вновь могут частично активироваться. ПД могут быть вызваны снова; однако вначале они характеризуются более наклонным фронтом нарастания и меньшей продолжительностью, а также очень медленно распространяются между соседними клетками (относительный рефрактерный период). Во время относительного рефрактерного периода возбудимость рабочего миокарда достаточно неоднородна, что в совокупности со сниженной скоростью распространения возбуждения способствует возникновению аритмий по типу циркулирующего возбуждения. Этот временной отрезок называют уязвимым периодом.

Ионные токи во время и после потенциала действия

! Вход ионов Na^+ и Ca^{2+} во время ПД должен быть скомпенсирован обратным током ионов через клеточную мембрану; это функция прежде всего натриевого насоса и Na^+/Ca^{2+} -обменника.

Натриевый насос. В ходе генерации ПД происходят сдвиги концентраций ионов Na^+ , K^+ , Cl^- и Ca^{2+} между цитоплазмой и внеклеточным пространством. Однако они настолько малы, что транссарколеммная разница концентраций этих ионов практически не изменяется за время одного цикла возбуждения. Тем не менее для долговременного поддержания ионного гомеостаза Na^+ , Cl^-

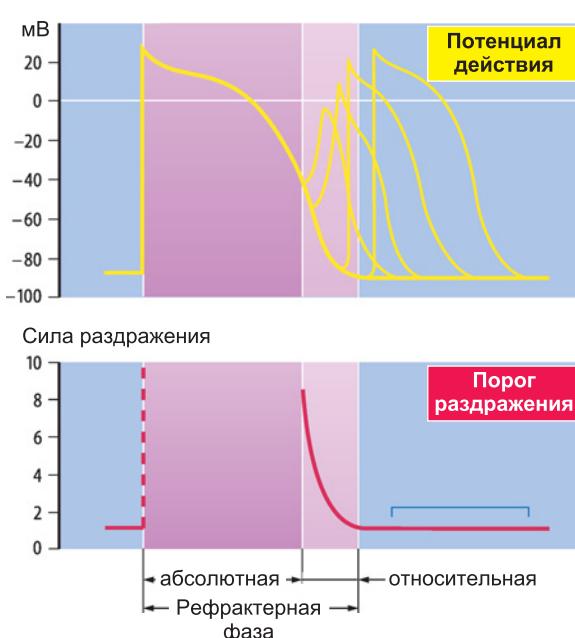


Рис. 25.2. Соотношение рефрактерного периода с потенциалом действия миокарда. Порог раздражения указан в относительных единицах в соответствии с интенсивностью порогового стимула 1. Абсолютный рефрактерный период продолжается от фазы быстрой деполяризации до фазы плато. В это время новое возбуждение невозможно, так как порог раздражения остается бесконечно высоким

и Ca^{2+} выкачиваются из клетки, а ионы K^+ возвращаются внутрь.

Для Na^+ и K^+ эту функцию осуществляет саркотеммный Na^+/K^+ -насос (Na^+/K^+ -АТФаза), который с затратой энергии переносит оба иона через клеточную мембрану против градиента концентрации. Транспортер переносит Na^+ и K^+ в противоположных направлениях, но не в равных количествах. Стхиометрическое соотношение составляет 3 иона Na^+ (наружу) в обмен на 2 иона K^+ (внутрь). Направление работы насоса для обмена ионов обеспечивается химической затратой энергии (рис. 25.3А). Ионный насос выкачивает носители положительного заряда из клетки наружу, т. е. соз-

дает выходящий электрический ток, который вносит вклад в реполяризацию во время ПД.

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник. Созданный насосом градиент Na^+ создает движущую силу для $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, который выводит из клетки Ca^{2+} против градиента концентрации в обмен на Na^+ через клеточную мембрану. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник не электронейтрален. Он транспортирует ионы Na^+ и Ca^{2+} в противоположных направлениях в соотношении 3 : 1. В отличие от Na^+/K^+ -насosa, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник обеспечивает равновесное распределение ионов и заряда на клеточной мембране и изменяет направление работы в зависимости от исходного распределения.

Если внутриклеточное пространство заряжено отрицательно, а концентрация Na^+ в цитозоле низка (например, в диастоле в клетках миокарда), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник закачивает Na^+ в клетку и выводит Ca^{2+} наружу (рис. 25.3В). Поскольку трансмембранный градиент Na^+ во многом определяется активностью Na^+/K^+ -насosa можно сказать, что в таких условиях Na^+/K^+ -насос обеспечивает энергию для переноса Ca^{2+} . Если внутриклеточное пространство заряжено положительно (например, при генерации ПД, т. е. во время систолы) и/или если концентрация Na^+ в цитозоле клетки повышенна (например, при ингибировании Na^+/K^+ -насosa), направление работы обменника меняется и Ca^{2+} закачивается внутрь клетки в обмен на Na^+ (рис. 25.3В). Если такое состояние поддерживается более продолжительное время, то происходит Ca^{2+} -перегрузка клетки, что приводит к ее повреждению в результате активации Ca^{2+} -зависимых протеаз и липаз.

Электромеханическое сопряжение

! Электромеханическим сопряжением называют сигнальный механизм, который связывает потенциал действия с сокращением мышечной клетки.

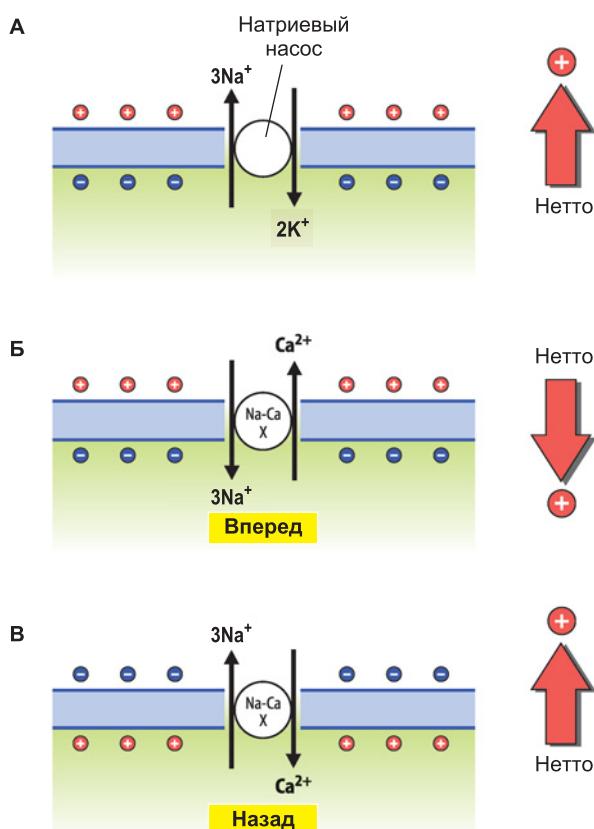


Рис. 25.3. Изменение заряда клеточной мембраны за счет работы Na^+/K^+ -насosa и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. А. Натрий-калиевый насос: Na^+/K^+ -насос выкачивает 3 иона Na^+ (сверху) в обмен на вход 2 ионов K^+ (снизу). Суммарное изменение заряда способствует гиперполяризации внутриклеточного пространства. Б. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник ($\text{Na}-\text{Ca}-\text{X}$) в диастоле (прямое направление). Стхиометрия работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника составляет 3 иона Na^+ против 1 иона Ca^{2+} . В диастоле он транспортирует Ca^{2+} наружу и Na^+ вовнутрь клетки. Суммарное изменение заряда действует в направлении деполяризации клеточной мембраны. В. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник ($\text{Na}-\text{Ca}-\text{X}$) во время генерации потенциала действия (обратное направление): Na^+ выводится во внешнюю среду, а Ca^{2+} идет внутрь (в соотношении 3 : 1). Суммарное изменение заряда реполяризует клеточную мембрану.

Фаза активации. Важнейшим посредником электромеханического сопряжения являются ионы Ca^{2+} . В покоящейся клетке концентрация Ca^{2+} в цитозоле составляет лишь одну десятитысячную часть от его внеклеточной концентрации (10^{-7} моль/л по сравнению с 10^{-3} моль/л). Во время фазы падающего потенциала действия в мемbrane Т-трубочек открываются кальциевые каналы L-типа и Ca^{2+} проникает внутрь клетки (рис. 25.4А). Под действием этого начального входа кальция ионы Ca^{2+} выходят из саркоплазматического ретикулума через специфические белковые каналы (разд. 6.3). В результате концентрация свободного кальция в цитозоле повышается по сравнению с уровнем в покое, равным 10^{-7} моль/л, до максимальных значений 10^{-5} моль/л в возбужденной клетке миокарда. Связывание Ca^{2+} с миофибриллярным регуляторным

белком тропонином С активирует сократительный аппарат (разд. 6.3).

Влияние симпатической системы на активацию. Кардиомиоцит имеет на своей мембране β -адренорецепторы, которые могут быть стимулированы медиаторами симпатической нервной системы (норадреналином из местных симпатических нервных окончаний и адреналином из мозгового вещества надпочечников). Стимуляция β -рецепторов через специфический стимуляторный ГТФ-связывающий белок (G_s -белок) активирует мембранный аденилатциклазу. Последняя катализирует образование циклического АМФ (цАМФ) из АТФ. цАМФ является аллостерическим активатором протеинкиназы А (ПКА), которая в свою очередь активирует различные клеточные белки путем фосфорилирования, в том числе мембранные кальциевые каналы L-типа. Если они фосфорилированы, во время фазы плато увеличивается вход ионов кальция и, следовательно, увеличивается кальций-зависимый выход Ca^{2+} из СР. Усиленному выходу Ca^{2+} способствует также фосфорилирование и, следовательно, активация кальциевых каналов на СР

протеинкиназой А. Таким образом, при стимуляции β -адренорецепторов миокарда увеличивается по сравнению с нормой цитозольная концентрация кальция, что и приводит к усилению сокращений. Такое увеличение силы сокращений, независимое от растяжения сердечной мышцы, называют положительной инотропией.

Фаза расслабления. В последующей фазе расслабления (релаксации) клетки сердечной мышцы выкачивают Ca^{2+} обратно во внеклеточную среду и в клеточное депо кальция — саркоплазматический ретикулум (рис. 25.4Б). При снижении концентрации Ca^{2+} в цитозоле уменьшается и связывание Ca^{2+} с миофибриллярным регуляторным белком — тропонином С, и таким образом прекращается активация сократительного аппарата. Кальций в клетку из внеклеточной среды в основном выводится через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник. Возврат Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум осуществляется с помощью кальциевых помп (SERCA), которые присутствуют в мемbrane СР с высокой плотностью.

Влияние симпатической системы на расслабление. Активность SERCA регулируется белком

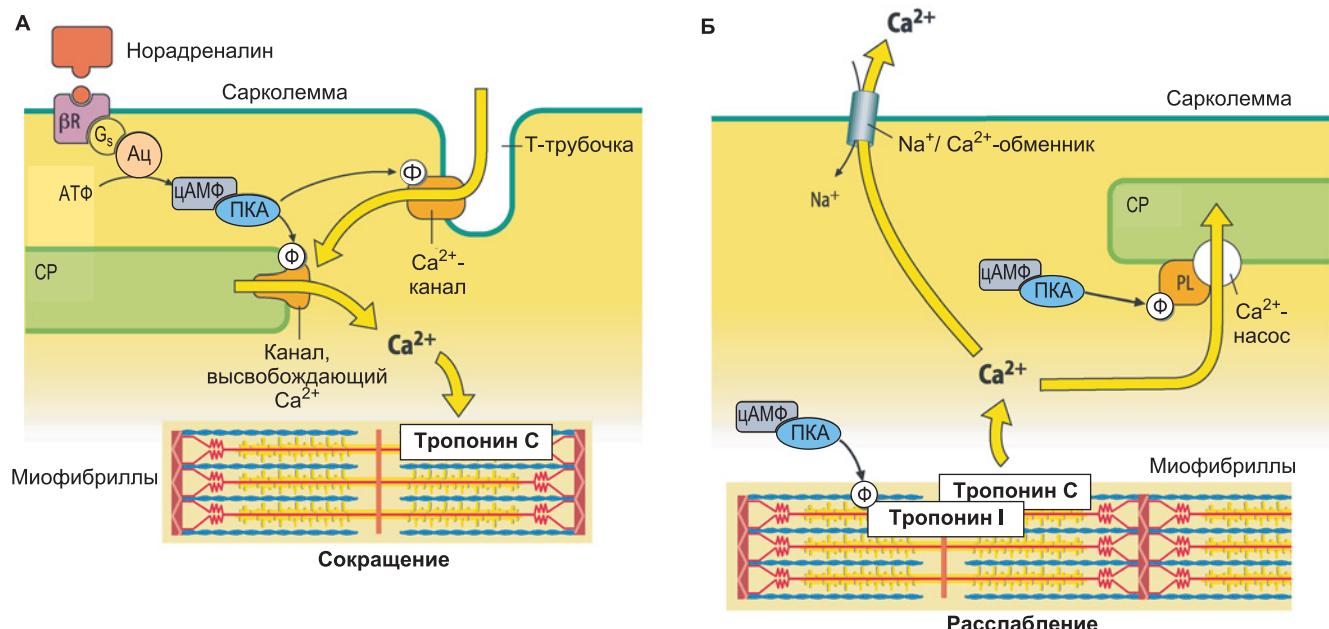


Рис. 25.4. Схема электромеханического сопряжения. А. Фаза активации. Во время фазы плато потенциала действия открываются кальциевые каналы L-типа. Проникающий внутрь клетки Ca^{2+} стимулирует выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (СР). Связывание Ca^{2+} с тропонином С запускает сокращение. Стимуляция β -адренорецепторов (β R) активирует аденилатциклазу (АЦ) через стимулирующие G -белки (G_s). АЦ продуцирует циклический АМФ (цАМФ), который активирует протеинкиназу А (ПКА). ПКА фосфорилирует кальциевые каналы L-типа и каналы СР, высвобождающие кальций, тем самым активируя их. Б. Фаза расслабления. Еще в ходе потенциала действия повышение концентрации кальция в цитозоле активирует кальциевую помпу в СР. Цитозольная концентрация кальция снижается за счет его обратного захвата в СР и выкачивания $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменником. ПКА фосфорилирует тропонин I, что снижает сродство тропонина С к Ca^{2+} , и, следовательно, сокращение завершается быстрее. В качестве второго целевого белка ПКА фосфорилирует фосфоламбан (PL). Благодаря этому активируется Ca^{2+} -насос в СР, так как PL в нефосфорилированном состоянии ингибирует его активность.

фосфоламбаном, представляющим собой естественный ингибитор насоса, который в свою очередь инактивируется фосфорилированием. Фосфорилирование происходит, когда при стимуляции β -адренорецепторов кардиомиоцитов (и их симпатической регуляции) активируется протеинкиназа А. Поэтому при стимуляции симпатического отдела нервной системы ускоряется снижение концентрации кальция в цитозоле и, следовательно, механическое расслабление сердечной мышцы (положительный лузитропный эффект).

Коротко

Кардиомиоцит в покое и в возбужденном состоянии

В состоянии покоя МП кардиомиоцитов составляет примерно -90 мВ (близко к равновесному потенциалу для K^+). При деполяризации генерируется ПД, в котором выделяют следующие фазы:

- фаза 0: деполяризация, вызываемая быстрым входом ионов Na^+ ;
- фаза 1: начальная деполяризация, выраженный положительный МП;
- фаза 2: плато, вызываемое медленным входом ионов Ca^{2+} ;
- фаза 3: реполяризация, опосредуемая выходом ионов K^+ .

Во время генерации ПД клетка в течение 300 мс остается электрически рефрактерной. Длительный рефрактерный период способствует тому, что сердечная мышца осуществляет только одиночные сокращения.

Запуск процесса сокращения

Вход ионов Ca^{2+} в клетку во время фазы плато потенциала действия вызывает выход большого количества этих катионов из СР в цитозоль и инициирует процесс сокращения (электромеханическое сопряжение).

Активное закачивание ионов Ca^{2+} в СР и выведение их через Na^+/Ca^{2+} -обменник сарколеммы завершают активацию.

спонтанно активные клетки-водители ритма, или пейсмекеры, обеспечивают сердцу упорядоченный режим сокращения. Нервные и гуморальные воздействия могут модулировать автономную активность этой кардиостимуляторной системы.

Клетки, формирующие систему генерации возбуждения и его распространения, относятся к числу специальных мышечных клеток — проводящих, и их можно отличить от рабочих кардиомиоцитов, обеспечивающих развитие усилия миокардом (см. ниже). Особенно мало сократительных элементов обнаруживается в водителях ритма синусового (синоатриального) и атриовентрикулярного узлов. Клетки проводящей системы миокарда в желудочках характеризуются значительно меньшим количеством Т-трубочек, сократительных филаментов и митохондрий по сравнению с рабочими кардиомиоцитами, но содержат много гликогена и ферментов анаэробного энергетического обмена. Клетки проводящей системы в желудочках крупнее и больше по объему, чем рабочие кардиомиоциты, что способствует быстрому проведению возбуждения в этих структурах.

Предсердия. Синусовый узел (*nodus sinuatrialis*) состоит из нескольких сотен клеток и расположен на внутренней стороне задней стенки правого предсердия (рис. 25.5). Генерирующееся в нем возбуждение (ПД) распространяется по миокарду предсердия, откуда достигает атриовентрикулярного узла (АВ-узел, *nodus atrioventricularis*, узел Ашоффа–Тавары), расположенного с правой стороны межпредсердной перегородки на границе предсердия и желудочка. Соединительнотканые структуры в плоскости клапана не проводят возбуждение от предсердий дальше, поскольку соединительная ткань не может генерировать и распространять ПД, т. е. функционально плоскость клапанов представляет собой электрический изолятор.

Желудочки. Из АВ-узла исходит тонкий пучок специальных мышечных клеток, пучок Гиса (*truncus*

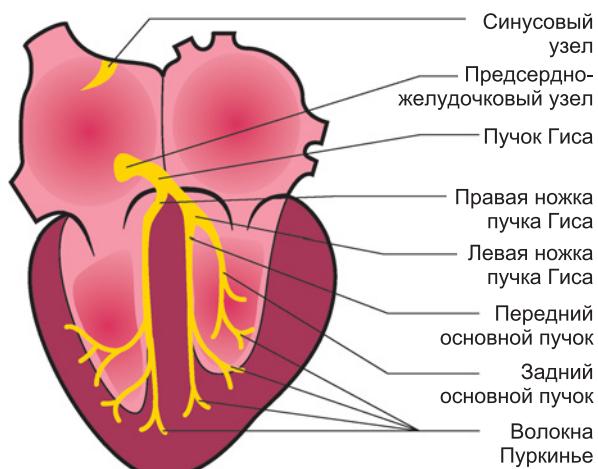


Рис. 25.5. Схема проводящей системы (показано желтым) во фронтальной части сердца

25.2. Проводящая система сердца

Структуры

Группы специальных мышечных клеток в правом предсердии и желудочках формируют структуры для генерирования возбуждения и его распространения.

Клеточная структура. Миокард предсердий и желудочков сердца ритмично сокращается. Сокращения можно наблюдать и в том случае, если сердце полностью денервировано, например при его трансплантации после удаления у донора. Ритмичность сокращений основывается на том, что

fascicule atrioventricularis), который проходит через соединительнотканый барьер на уровне клапанов и проводит возбуждение от АВ-узла в желудочки сердца. Он проходит в межжелудочковой перегородке сначала с правой стороны по направлению к верхушке сердца и вскоре разветвляется на правую и левую ножки — ножку желудочка, ножку Тавара (*crus dextrum, crus sinistrum*). Левая ножка пучка Гиса разделяется на передний и задний основной пучки. Концы ответвлений пучка Гиса переходят в волокна Пуркинье. Через них возбуждение распределяется во внутреннем слое миокарда желудочек. В желудочках возбуждение передается рабочим кардиомиоцитам. Папиллярные мышцы первыми достигаются волокнами Пуркинье и поэтому сокращаются раньше, чем остальной желудочковый миокард. Створчатые клапаны в начале систолы закрываются, предотвращая обратный заброс крови в предсердия.

Межклеточные контакты

! Клетки проводящей системы и рабочего миокарда связаны друг с другом через щелевые контакты.

Коннексоны. Число и функции щелевых контактов между клетками проводящей системы и рабочим миокардом в значительной степени определяют распространение электрического возбуждения. Важнейшими структурными элементами щелевых контактов являются коннексоны — каналцы, соединяющие клетки и состоящие из трансмембранных комплексов белков (**коннексинов**) двух соседних клеток. Коннексоны характеризуются высокой электрической проводимостью и служат для электрической связи соседних клеток между собой (рис. 5.20).

Роль щелевых контактов. Большое число щелевых контактов между кардиомиоцитами способствуют быстрой передаче возбуждения от одной клетки всем остальным. Миокард представляет собой **функциональный синцитий**. В проводящей системе сердца человека экспрессируются гены коннексинов Cx40 и Cx43, в рабочем миокарде желудочек — преимущественно Cx43 и Cx45, в предсердиях встречаются все три коннексина. Клетки проводящей системы связаны друг с другом большим количеством щелевых контактов, чем с окружающим их рабочим миокардом. Исключение составляют клетки волокон Пуркинье, которые непосредственно передают возбуждение кардиомиоцитам. Скорость распространения возбуждения определяется плотностью щелевых контактов внутри структур. Ножки пучка Гиса и волокна Пуркинье служат «беговыми дорожками» для распространения возбуждения. Между их клетками существует особенно много щелевых контактов.

Иннервация

! Сердце иннервируется парасимпатическим блуждающим и симпатическими нервами; симпатическая иннервация усиливает сердечную функцию на уровне предсердий и желудочков (увеличение частоты и силы сокращений), иннервация через блуждающий нерв антагонизирует симпатические эффекты в предсердиях (снижает частоту сокращений).

Анатомия. Сердце иннервируется симпатическими и парасимпатическими элементами автономной нервной системы (рис. 25.6). Тела преганглионарных симпатических нейронов расположены в 2–4 грудных сегментах (Th2–Th4) спинного мозга. Тела вторых эфферентных нейронов находятся большей частью в ганглиях симпатического ствола, от которого в виде пучков нервов сердца (*nervi cardiaci*) они проходят к сердечному сплетению. Эти постганглионарные волокна достигают всех подструктур сердца и его сосудов. В основном симпатическими волокнами иннервируются синусовый и атриовентрикулярный узлы, а также проводящая система желудочек, рабочий миокард желудочек и предсердий и коронарная система.

Медиаторы. Из утолщений аксонов, или варикозов (рис. 20.4), постганглионарные симпатические нейроны высвобождают медиаторы. Важнейшим медиатором является норадреналин. Сердце также иннервируется парасимпатическими волокнами блуждающего нерва (*nervus vagus*). Вагусные волокна первого эфферентного нейрона сердечных ветвей выходят из дорсального ядра блуждающего нерва в продолговатом мозге. Большинство парасимпати-

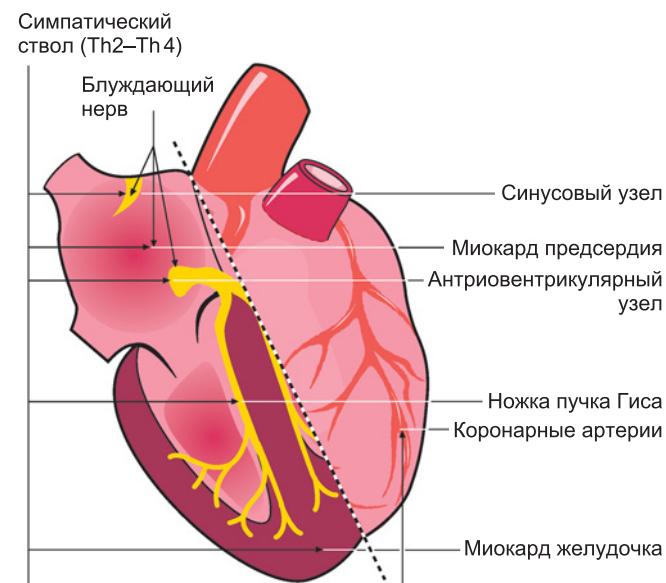


Рис. 25.6. Схема иннервации отдельных структур сердца симпатическими нервами (*truncus sympatheticus*) и парасимпатическим блуждающим нервом

ческих волокон идет к синусовому и атриовентрикулярному узлам, а также к миокарду предсердий. Важнейшим медиатором постганглионарного нейрона служит ацетилхолин (рис. 20.2).

Функциональные эффекты. Симпатическая нервная система оказывает влияние на различные компоненты сердечной функции:

- в клетках водителя ритма она увеличивает частоту спонтанных сокращений (положительный хронотропный эффект);
- ускоряет распространение возбуждения в проводящей системе (положительный дромотропный эффект), что особенно заметно проявляется в АВ-узле;
- в миокарде предсердий и желудочков увеличивает силу сокращений независимо от растяжения (положительный инотропный эффект);
- ускоряет расслабление миокарда (положительный лузитропный эффект);
- за счет прямых и косвенных воздействий стимуляция симпатической нервной системы ведет к расширению сосудов коронарной системы (сосудорасширяющий эффект).

В самом сердце эффект опосредуется прежде всего β -адренорецепторами. Отчасти инотропный эффект в сердце обусловлен также α -адренорецепторами. При центральной активации симпатической системы описанные эффекты проявляются не только благодаря локальному выбросу **норадреналина** в сердце. Центральная активация, помимо этого, стимулирует секрецию **адреналина** мозговым веществом надпочечников. Этот нейрогормон, переносимый кровотоком к сердцу, поддерживает местные эффекты. Адреналин при равной концентрации характеризуется большей эффективностью воздействия на β -адренорецепторы по сравнению с норадреналином и меньшей на α -адренорецепторы. Местные β -адренергические эффекты норадреналина тем не менее достаточно выражены, поскольку в ткани он высвобождается в высокой концентрации.

В соответствии с анатомическим распределением парасимпатической системы ее действие практически полностью ограничено структурами предсердия. Она вызывает эффекты:

- отрицательный хронотропный в синусовом узле;
- отрицательный инотропный в миокарде предсердий;
- отрицательный дромотропный в АВ-узле.

Эффекты опосредуются мускариновыми рецепторами к ацетилхолину на мемbrane кардиомиоцитов.

Иерархия возникновения возбуждения

! Как правило, синусовый узел является самым быстрым и, следовательно, самым эффективным водителем ритма сердца; иерархия спонтанного возникновения возбуждения определяет его проведение.

Возникновение возбуждения. Автоматия сердцебиения основывается на спонтанном возникновении ПД в клетках водителя ритма (рис. 25.7). Как правило, спонтанное электрическое возбуждение быстрее всего генерируется в синусовом узле — небольшом кластере клеток в правом предсердии. Оттуда возбуждение передается на рабочий миокард предсердий, до тех пор пока не достигнет клеток АВ-узла, расположенного в правом предсердии в углу между перегородкой и клапанами. Возбуждение проходит через клетки АВ-узла, затем распространяется по проводящей системе желудочек (пучок Гиса, левая и правая ножки пучка Гиса, волокна Пуркинье) в желудочки и распространяется по их миокарду (рис. 25.5).

В нормальных условиях синусовый узел определяет ритм сокращений сердца: в нем быстрее происходит спонтанная деполяризация, а исходящее из него возбуждение передается нижележащим структурам проводящей системы, прежде чем они самостоятельно достигают порога спонтанной генерации ПД. Это создает иерархию водителей ритма.

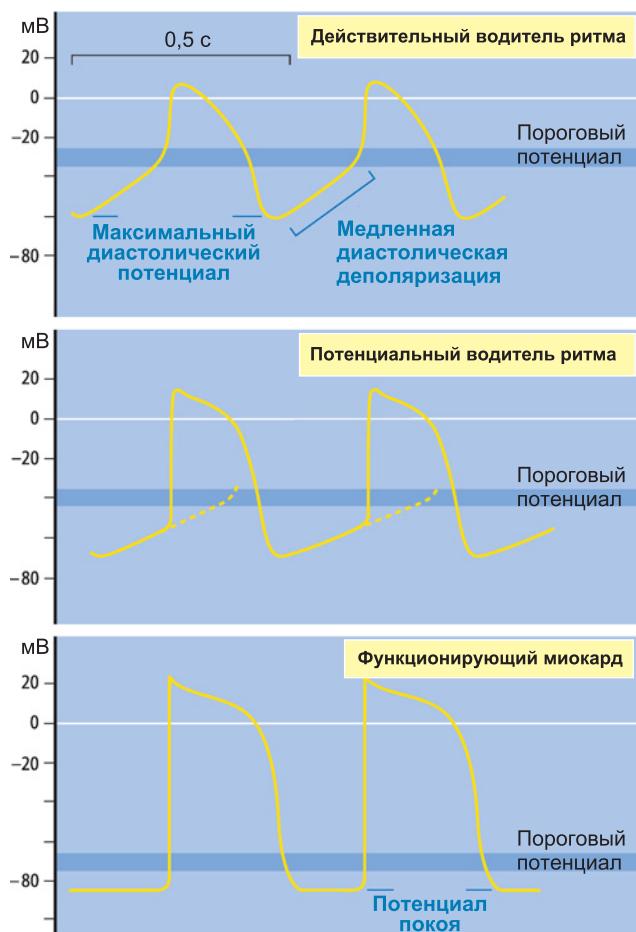


Рис. 25.7. Общая форма процесса возбуждения в действующих и потенциальных водителях ритма. В качестве примеров сравниваются синусовый и АВ-узел с неавтоматическим рабочим миокардом (предсердия или желудочки)

Если передача между различными элементами проводящей системы нарушена в условиях патологии, можно наблюдать собственную частоту водителей ритма:

- собственная частота неиннервированного синусового узла составляет примерно 60–80 уд./мин, его также называют водителем ритма первого порядка;
- собственная частота АВ-узла составляет примерно 40–50 уд./мин, его называют водителем ритма второго порядка;
- собственная частота пучка Гиса и ножек пучка составляет примерно 30–40 уд./мин. Спонтанное возникновение возбуждения ниже АВ-узла относят к водителям ритма третьего порядка.

Проведение возбуждения. В норме при возбуждении сердца синусовым узлом требуется примерно 60 мс для прохождения возбуждения по миокарду предсердий и достижения АВ-узла (скорость проведения примерно равна 0,5 м/с). АВ-узел служит затормаживающим элементом при проведении возбуждения (около 0,1 м/с); передача возбуждения через сам АВ-узел занимает примерно 60 мс. Благодаря этой задержке сокращение предсердий может завершиться прежде чем волна возбуждения вызовет сокращение миокарда желудочков.

Расстояние от пучка Гиса до волокон Пуркинье преодолевается очень быстро, примерно за 20 мс (скорость около 1–3 м/с). Распространение возбуждения по миокарду желудочков длится еще 60 мс (примерно 0,5 м/с). Рефрактерный период клеток предсердий составляет примерно 200 мс, а в клетках желудочка — 300 мс. Поскольку время распространения возбуждения в предсердиях и желудочках (приблизительно 60 мс) меньше по длительности, чем рефрактерный период в кардиомиоцитах предсердий и желудочков, возбуждение, передаваемое через проводящую систему, приводит только к однократной активации предсердий и желудочков.

Рефрактерный период в волокнах Пуркинье особенно продолжителен (примерно 400 мс). Из этого следует два вывода:

- длительный рефрактерный период препятствует обратному проведению возбуждения из рабочего миокарда желудочков в проводящую систему;
- длительный рефрактерный период ограничивает частоту возникновения возбуждения, которое может передаваться в желудочки, до $< 150/\text{мин}$ (из расчета 1 : 400 мс). Это означает, что волокна Пуркинье действуют как «частотные фильтры», что не позволяет фибрилляции предсердий распространяться и на желудочки.

Проведение возбуждения модулируется симпатической нервной системой и блуждающим нервом (см. выше).

25.1. Электротерапия нарушений сердечного ритма

Электрокардиостимуляторы — это аппараты, стимулирующие сердце электрическими импульсами для нормализации нарушенного сердечного ритма. При необходимости длительного использования кардиостимуляторов, как правило, подкожно имплантируется небольшой электронный прибор, и раздражение по трансвенозному электроду передается в миокард правого желудочка. При брадикардических аритмиях (слишком низкой частоте сердечных сокращений) электрокардиостимулятор принимает на себя роль собственного водителя ритма сердца.

Электрическая стимуляция сердца применяется и при **тахиардии** (слишком высокой частоте сердечных сокращений). Электростимуляция вызывает однородную деполяризацию миокарда, после завершения которой, как правило, снова начинается нормальное возбуждение. При трепетании желудочек деполяризующий импульс тока используется одновременно с ЭКГ-сигналом желудочковой стимуляции (кардиоверсия).

При фибрилляции желудочек, достигающей > 350 сокращений в минуту, стимуляция с помощью ЭКГ уже невозможна. В этом случае необходим более сильный импульс тока для достижения максимально однородной деполяризации миокарда (дефибрилляция). Пациентам с тахикардической аритмией, не поддающейся фармакологическому лечению, в настоящее время часто имплантируют стимулятор, который при возникновении тахикардической аритмии автоматически генерирует деполяризующий разряд тока (имплантированный дефибриллятор сердца, ICD). В экстренных случаях может быть применен «электрошок» (дефибрилляция) с использованием трансторакальных внешних электродов (внешний дефибриллятор).

Возбуждение клеток водителя ритма

! Клетки водителя ритма самостоятельно генерируют ПД; стабильный МП покоя у них отсутствует.

Медленная диастолическая (спонтанная) деполяризация. Пейсмекерные клетки синусового узла отличаются от клеток рабочего миокарда отсутствием стабильного МП покоя, они спонтанно деполяризуются и самостоятельно генерируют ПД (рис. 25.8). Максимальный отрицательный потенциал этих клеток составляет примерно -60 мВ , что значительно меньше по сравнению с мембранным потенциалом покоя в клетках рабочего миокарда (-90 мВ) (рис. 25.1). Калиевый ток, определяющий потенциал мембранных в покое в кардиомиоцитах, ток входящего выпрямления (I_{K1}) и быстрый Na^+ -ток (I_{Na}), который определяет быструю начальную fazу ПД, не имеют функциональной значимости

в клетках водителя ритма. В отсутствие стабилизирующего влияния тока I_{K1} клетки медленно спонтанно деполяризуются после достижения значений потенциала -60 мВ. В этом процессе принимают участие многие входящие токи (рис. 25.8):

- в начале медленной диастолической деполяризации (МДД) активируется неселективный входящий ток, в основном опосредованный входом ионов Na^+ (пейсмекерный ток), который отсутствует в клетках рабочего миокарда. Этот ток также обозначают I_f или I_h как «*funny current*» или «*queer current*», поскольку он обладает необычным свойством активироваться при гиперполяризации. При его наличии не формируется стабильный МП покоя;
- кроме того, активируются специфические кальциевые каналы (каналы Т-типа), которые открываются при более отрицательных потенциалах по сравнению с каналами L-типа. В пейсмекерных клетках этот ток в значительной степени способствует спонтанной деполяризации.

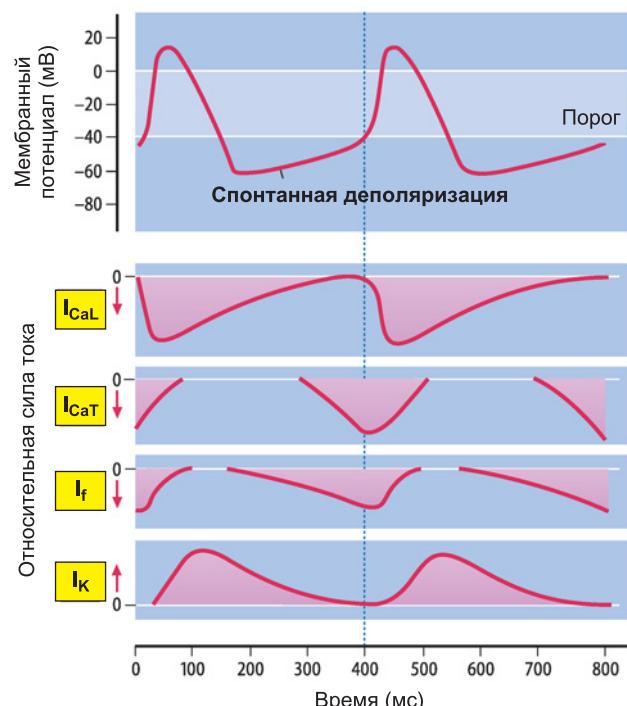


Рис. 25.8. Потенциал действия в пейсмекерных клетках синусового узла. Верхняя кривая: потенциал действия характеризуется медленным фронтом нарастания. Фаза плато отсутствует. После деполяризации до наиболее отрицательного значения, равного -60 мВ, клетка вновь спонтанно деполяризуется. На других кривых показаны относительные силы токов ионных каналов, принимающих участие в деполяризации: I_{CaL} — кальциевый ток L-типа; I_{CaT} — кальциевый ток Т-типа; I_f — «пейсмекерный» ток; I_K — ток входящего выпрямления. Стрелки указывают направление электрического тока: \downarrow входящий ток; \uparrow выходящий ток.

Потенциал действия. В момент когда спонтанная деполяризация достигает порогового значения, равного примерно -40 мВ, активируется медленный кальциевый ток (L-типа). Клетка быстро деполяризуется. Медленный кальциевый ток является носителем первой фазы пейсмекерного ПД, при котором клетка может деполяризоваться до $+20$ мВ. Активация K^+ -тока задержанного выпрямления (I_K) в деполяризованной клетке инициирует медленную деполяризацию, связанную с инактивацией кальциевого тока L-типа. В отличие от рабочих кардиомиоцитов, в пейсмекерных ПД фаза плато отсутствует, поскольку здесь не возникает баланса между деполяризующими и деполяризующими токами. Ток I_K инактивируется по мере возвращения МП к отрицательным значениям. Таким образом, в конце ПД проводимость для K^+ в клетке водителя ритма заметно снижается и МДД начинается снова.

25.2. Синдром слабого синуса

Патофизиология. Если в клетках синусового узла нарушена автономная пейсмекерная функция, распространение возбуждения в его пределах или передача возбуждения от синусового узла в миокард предсердий может привести к нарушениям сердечного ритма.

В зависимости от причины возбуждение, передаваемое на атриовентрикулярный узел и в желудочки, может иметь слишком низкую (брadiкардия) или слишком высокую (тахикардия) частоту, причем чаще встречаются брадикардические нарушения. Причинами синдрома слабого синуса (ССС) служат, например, дегенеративные изменения в области синусового узла и предсердий, которые могут возникать из-за нарушения кровоснабжения (коронарная болезнь сердца) или хронической перегрузки предсердий (дефекты клапанов, гипертоническая болезнь). Соответственно ССС преимущественно возникает у людей старшего возраста (> 50 лет).

Риски. Риски при слишком редкой частоте стимуляции сердца заключаются в недостаточной насосной функции слишком сокращающегося сердца, что может привести к слабости и потере сознания. Полная остановка сердца из-за выпадения пейсмекерной функции синусового узла (прекращение активности синуса) с летальным исходом также может быть вызвана синдромом слабого синуса.

Терапия. Важнейшей терапевтической мерой при возникновении клинических симптомов является имплантация электрического кардиостимулятора (см. 25.1), который либо принимает на себя пейсмекерную функцию синусового узла на постоянной основе, либо активируется только тогда, когда спонтанный сердечный ритм падает ниже определенной границы.

Нервная регуляция возбуждения и проведения

! Автономная иннервация модулирует спонтанную активность клеток — водителей ритма и проведение возбуждения.

Нервная модуляция синусового узла. Частота спонтанной генерации ПД в клетках синусового узла в основном зависит от скорости МДД. Синусовый узел иннервируется как симпатическими волокнами, так и блуждающим нервом (рис. 25.6). При стимуляции блуждающего нерва скорость МДД значительно снижается, при стимуляции симпатических волокон заметно увеличивается (рис. 25.9А). Это обусловлено антагонистическим действием медиаторов парасимпатической (ацетилхолин) и симпатической систем (норадреналин, адреналин) на клетки синусового узла.

Норадреналин и адреналин стимулируют β -адренорецепторы в клетках синусового узла через

стимуляторные G-белки (G_s), что приводит к активации аденилатциклизы и, следовательно, к образованию цАМФ (см. выше). Ацетилхолин стимулирует мускариновые рецепторы в клетках синусового узла. Он блокирует аденилатциклизу через ингибиторные G-белки (G_i).

Пейсмекерный ток I_f активируется при повышении внутриклеточной концентрации цАМФ (за счет прямого взаимодействия молекулы цАМФ с белком канала HCN), что ускоряет деполяризацию клеток при воздействии норадреналина. Под влиянием ацетилхолина достижение порога генерации ПД по различным причинам затормаживается:

- ацетилхолин из-за своего антагонистического действия на аденилатциклизу оказывает тормозное влияние на I_f и, следовательно, замедляет МДД клеток водителя ритма;
- ацетилхолин активирует калиевый канал, связанный с его рецепторами (ток I_{Kach}), что также опосредуется G-белком. Обусловленное этим повышение проводимости для ионов калия

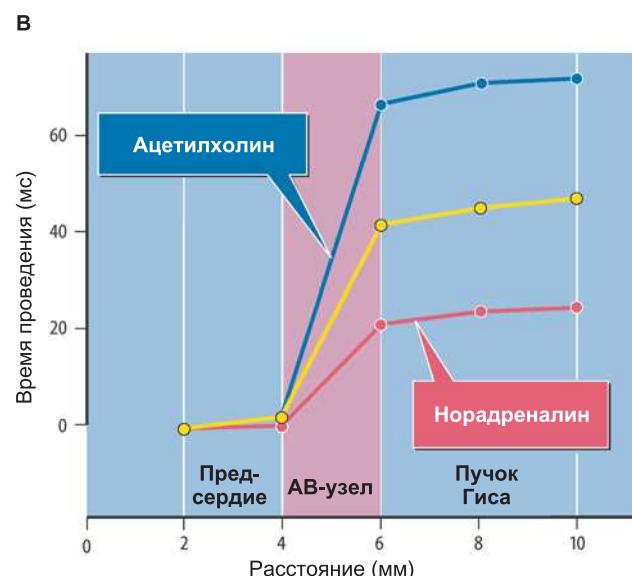
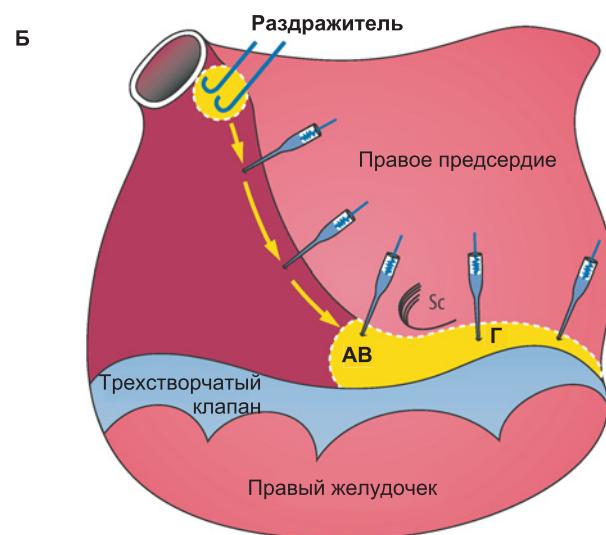
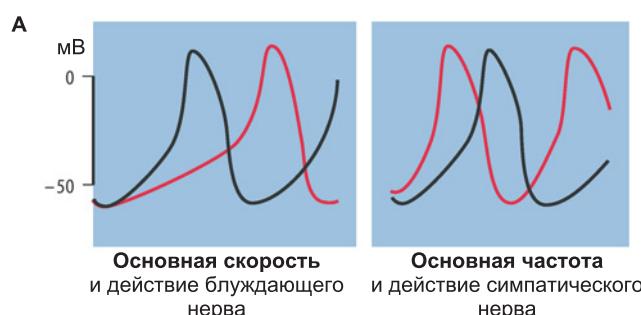


Рис. 25.9. Вагусные и симпатические влияния на генерацию возбуждения и его проведение. А. Медиаторы симпатической системы (норадреналин, адреналин) ускоряют спонтанную деполяризацию, и порог возникновения потенциала действия достигается быстрее. Медиатор блуждающего нерва (ацетилхолин) оказывает противоположный эффект. Б. Схема измерения для определения времени проведения от места стимуляции до возникновения возбуждения, регистрируемого отводящим электродом в изолированном препарате предсердия кролика (AB — AB-узел; Г — пучок Гиса). В. Зависимость времени проведения от расстояния между местом стимуляции и электродом в контрольных условиях и при аппликации ацетилхолина или норадреналина. Медиаторы влияют на время проведения только в области AB-узла. Увеличение времени проведения равнозначно снижению его скорости

сдвигает мембранный потенциал пейсмекерных клеток к более отрицательным значениям.

Как уже отмечалось, способность симпатической и парасимпатической систем повышать и снижать частоту сердечных сокращений называют соответственно положительной или отрицательной хронотропией.

Нервная модуляция проведения возбуждения.

По своим электрическим свойствам пейсмекерные клетки АВ-узла весьма похожи на клетки синусового узла. В частности, они генерируют ПД, обусловленный кальциевым током L-типа. Стимуляция клеток АВ-узла через симпатическую систему и блуждающий нерв имеет противоположные эффекты:

- стимуляция клеток АВ-узла через симпатическую систему усиливает вход кальция и вместе с тем крутизна фронта нарастания ПД. Это обуславливает ускоренное распространение возбуждения (положительный дромотропный эффект) (рис. 25.9Б, В);
- стимуляция клеток АВ-узла через блуждающий нерв обладает противоположным эффектом (отрицательный дромотропный эффект). В клетках АВ-узла также есть ток I_{Kach} , активация которого при сильной парасимпатической стимуляции препятствует возникновению ПД в клетках АВ-узла и, таким образом, может приводить к нарушению передачи возбуждения через АВ-узел (атриовентрикулярная блокада).

ПД проводящей системы в желудочках аналогичны ПД клеток рабочего миокарда. В частности, возникновение этих ПД также определяет быстрый натриевый ток. Однако клетки проводящей системы в желудочках имеют диастолический пейсмекерный ток (I_f), который участвует в медленной диастолической деполяризации. По этой причине они являются потенциальными водителями ритма.

Потенциал действия

! Разные типы мышечных клеток сердца различаются по своим ПД.

При систематическом рассмотрении характерных форм ПД сердца в различных его участках (рис. 25.10) можно выявить следующие различия:

- клетки проводящей системы характеризуются медленной диастолической деполяризацией и пологим фронтом нарастания ПД;
- клетки рабочего миокарда предсердий и желудочков обладают стабильным диастолическим мембранным потенциалом в состоянии покоя, а ПД имеет крутой фронт нарастания; однако ПД в предсердиях значительно короче, чем в желудочке;
- ПД в терминальных отделах волокон Пуркинье отличается особенно продолжительной фазой плато и соответственно рефрактерным периодом,

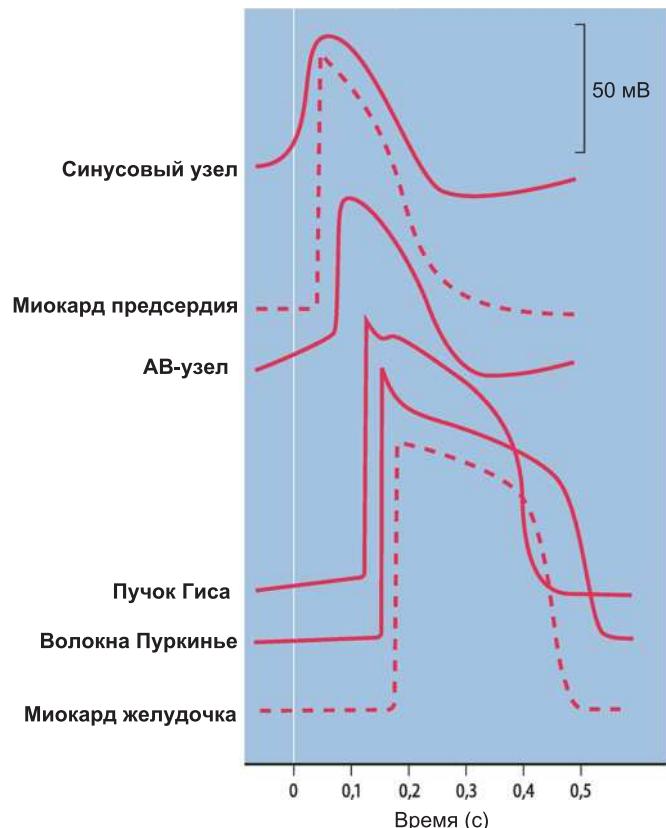


Рис. 25.10. Характерная форма потенциалов действия в различных структурах сердца. Потенциалы действия структур проводящей системы показаны непрерывными линиями. Сдвиги во времени соответствуют моменту возникновения возбуждения в определенной зоне при нормальном распространении возбуждения

поэтому они действуют как частотные фильтры при передаче возбуждения на желудочки;

- в миокарде желудочек также есть большие различия по длительности ПД. ПД в субэндокардиальном миокарде могут быть в два раза более длительными, чем в субэпикардиальных слоях.

25.3. Синдром каротидного синуса

Причины. Надавливание на место расположения каротидного синуса на шее может вызывать у некоторых людей вазовагальный рефлекс рецепторов давления. Особенная чувствительность к давлению часто возникает у людей с атеросклеротически измененным каротидным синусом. Таким людям может быть достаточно слишком узкого воротника, поворота головы или запрокидывания ее назад (например, при бритье), для того чтобы вызвать сильную кардиодепрессивную активацию блуждающего нерва. К непосредственным эффектам относится сильная синусовая брадикардия, или остановка с асистолией, или явления, связанные с нарушением проведения возбуждения, такие как ухудшение или выпадение насосной функции сердца (асистолия).

Последующее снижение АД и недостаточная перфузия головного мозга приводят к потере сознания.

Риски. Риски соответствуют таковым при приступе Адамса–Стокса (см. 25.4), частным случаем которого можно считать вазовагальные приступы.

Терапия. В острой стадии кардиодепрессивные эффекты можно устраниить с помощью атропина — блокатора вагусной синаптической передачи. Имплантация электрического кардиостимулятора, автоматически активирующегося при брадикардии, оправдана при выраженной клинической картине.

Коротко

Система генерации возбуждения и его проведения в сердце (проводящая система сердца)

В сердце клетки — водители ритма спонтанно генерируют ПД (автоматия). Скорость спонтанной медленной диастолической деполяризации (МДД) определяет собственный ритм таких клеток. Активация симпатических нервов в сердце ускоряет собственный ритм, тогда как активация блуждающего нерва замедляет его.

Иерархия потенциальных водителей ритма

В проводящей системе существует иерархия потенциальных водителей ритма, определяемая скоростью МДД. Как правило, самым быстрым является синусовый узел (водитель ритма первого порядка). Если синусовый узел выходит из строя, то инициацию возбуждения берет на себя АВ-узел (водитель ритма второго порядка) или структуры проводящей системы в желудочках (водитель ритма третьего порядка).

В АВ-узле проведение возбуждения между предсердиями и желудочками сильно замедлено, чтобы разделить их сокращение во времени. Время проведения возбуждения по миокарду желудочков значительно меньше по длительности, чем их рефрактерный период. Таким образом, каждый цикл возбуждения завершается спонтанно.

25.3. Электрокардиограмма

Электрическое поле

! Кардиомиоциты, возбужденные в различной степени, несут на поверхности разное количество электрических зарядов; таким образом, во внеклеточном пространстве создается электрическое поле.

Формирование электрического поля. При электрическом возбуждении клеток миокарда и генерации ПД изменяется их мембранный потенциал (трансмембранное напряжение). Для измерения мембранных потенциалов используется внутриклеточное отведение. Для этого электрод помещается

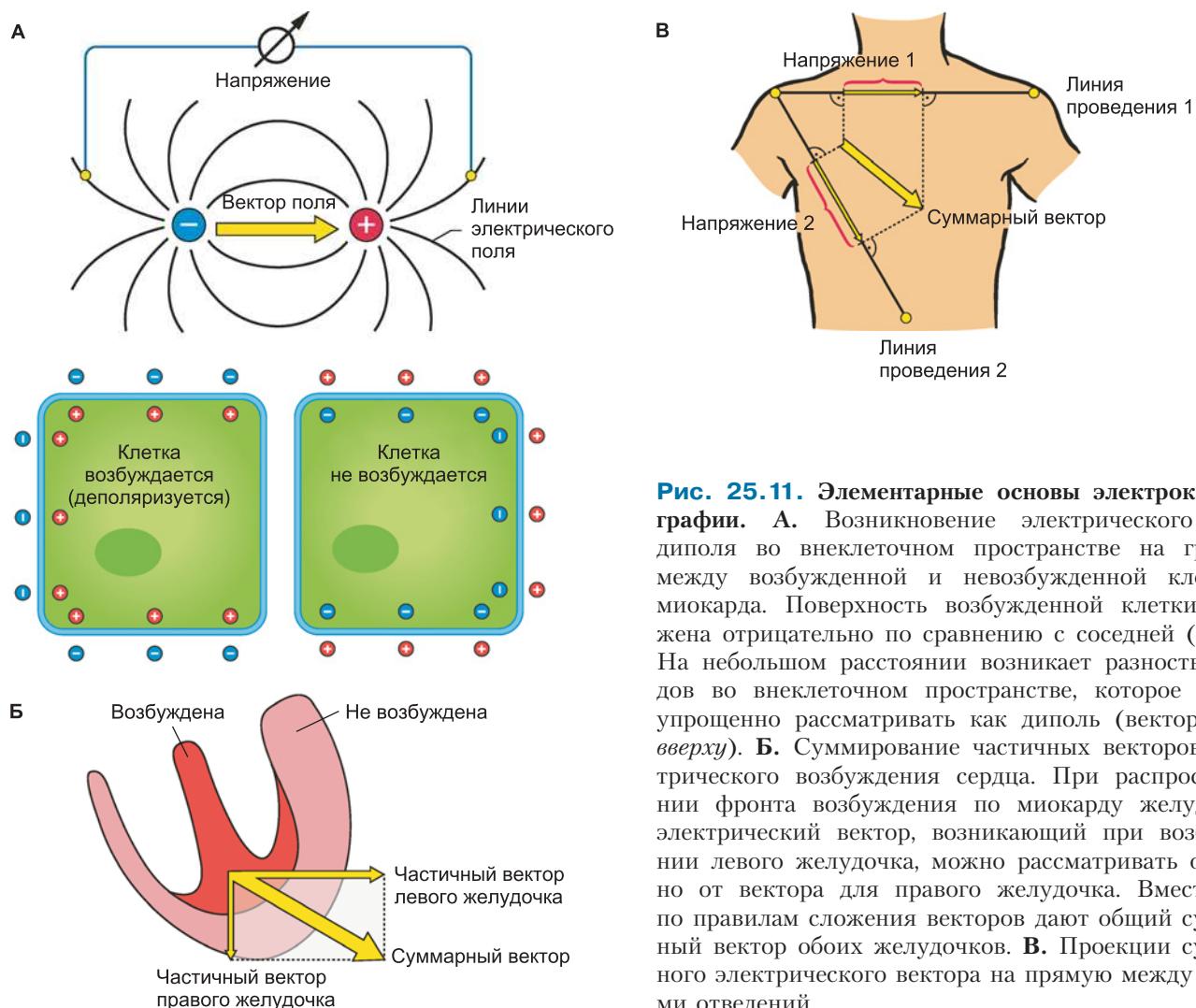
во внутриклеточное пространство и определяется разность потенциалов по отношению ко внеклеточному электроду сравнения (рис. 4.15). При записи электрокардиограммы (ЭКГ) регистрируется принципиально другой параметр. Здесь фиксируют изменения потенциала во внеклеточном пространстве или на поверхности тела, т. е. электроды, между которыми регистрируется напряжение, находятся вне клетки. Однако между электрокардиографией и внутриклеточным отведением процессов возбуждения в сердце существует косвенная связь. При возбуждении кардиомиоцита катионы, т. е. положительно заряженные ионы, переходят с поверхности клетки вовнутрь, поэтому поверхность электрически возбужденной клетки сердечной мышцы заряжена отрицательно по сравнению с еще не возбужденной соседней клеткой. Эти различия зарядов создают электрическое поле во внеклеточном пространстве.

Вектор напряженности электрического поля. Если рассматривать поверхностный заряд возбужденной и невозбужденной клеток-соседей, то речь идет об электрическом поле диполя (рис. 25.11А). На точечный заряд, помещенный в это электрическое поле, действует направленная сила (вектор силы), так называемая напряженность электрического тока (вектор напряженности поля). Вектор напряженности поля максимальен на прямой линии между обоими зарядами. В электрокардиографии направление от отрицательного к положительному заряду считается положительным (направление стрелки вектора). Таким образом, вектор электрического поля между возбужденной и невозбужденной клеткой направлен в сторону невозбужденной.

Напряжение между двумя точками измерения (электродами), которые находятся в поле диполя и, следовательно, обладают электрическим потенциалом, пропорционально вертикальной проекции вектора электрического поля на прямую, связывающую обе точки измерения. Синонимом слова «напряжение» в физиологии является распространенное выражение «разность потенциалов». Таким образом, если вектор напряженности поля расположен перпендикулярно относительно линии, соединяющей две точки измерения, то обе они имеют равный электрический потенциал, а напряжение равно нулю. Если вектор напряженности поля параллелен этой линии, то разность потенциалов между обеими точками измерения максимальна.

Происхождение ЭКГ

! Фронт возбуждения в миокарде распространяет электрическое поле с изменяющимся во времени суммарным вектором напряженности; проекции суммарного вектора на поверхность тела регистрируют с помощью ЭКГ.



Суммарный электрический вектор. Возбуждение распространяется в различных структурах сердца в виде упорядоченной волны. Соседствующие друг с другом клетки возбуждаются приблизительно одновременно и образуют с другими еще не возбужденными соседними клетками фронт прилегающих друг к другу диполей. Векторы напряженности электрических полей отдельных диполей складываются путем сложения векторов в суммарный электрический вектор. Чем больше клеток миокарда включено во фронт возбуждения, тем больше этот вектор, поскольку суммируется больше отдельных диполей.

После сложения векторов эффект суммирования особенно велик, если фронт возбуждения прямой и элементарные векторы отдельных диполей проходят в одном направлении. Поэтому при распространении электрического возбуждения всегда существует большой электрический суммарный вектор, когда значительная область миокарда (множество клеток) возбуждается практически прямолинейным фронтом возбуждения. Результирующий суммарный вектор оказывается больше в крупных

структурах, таких как предсердия и желудочки, чем в тех областях проводящей системы, которые включают относительно мало клеток. Если две структуры возбуждаются одновременно, например левый и правый желудочки, то возбуждение левого желудочка, содержащего большее количество клеток, в большей степени определяет направление полученного суммарного вектора, чем одновременное возбуждение правого желудочка, содержащего меньше клеток (рис. 25.11Б).

Нарушение распространения возбуждения, например в области рубца или ишемии, препятствует прямолинейному распространению возбуждения. По этой причине при возбуждении таких поврежденных участков суммарный вектор меньше, чем обычно. Временное совпадение полного возбуждения предсердий и еще не возбужденных желудочек не создает электрического поля диполя, поскольку разности зарядов в предсердиях и желудочках электрически изолированы друг от друга за счет соединительной ткани в области клапанов.

Проекции суммарного электрического вектора. В каждый момент распространения и генерации

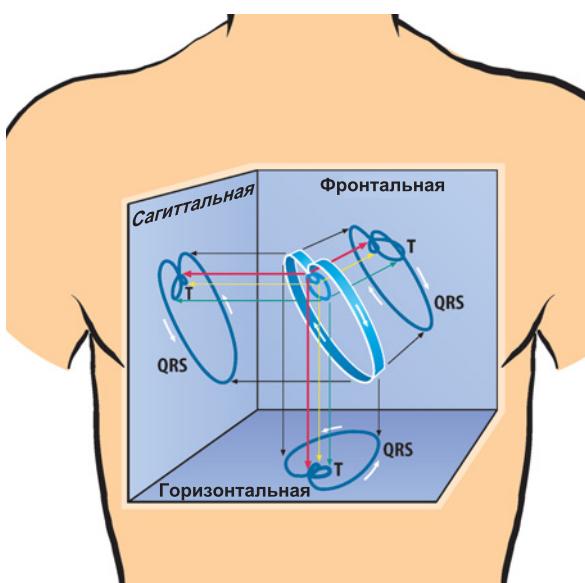


Рис. 25.12. Пространственное изображение пути суммарного электрического вектора и его проекции в трех плоскостях тела. Вид во фронтальной плоскости тела. Показаны петли, которые проходит вектор при генерации возбуждения (QRS) и его спаде (T) в желудочках (подробнее на рис. 25.13)

возбуждения из сердца исходит суммарный электрический вектор, направление и величина которого меняются в трехмерном пространстве во времени (**рис. 25.12**). На протяжении сердечного цикла вершина этого вектора проходит путь из трех пульсаций:

- первая петля соответствует **возбуждению предсердий**;
 - вторая, самая крупная — **возбуждению желудочков**;
 - третья — **спаду возбуждения в желудочках**.

Ослабление возбуждения предсердий приходится на период возбуждения желудочков и полностью перекрывается их электрическим сигналом. Изменения трехмерного электрического поля регистрируют с помощью стандартных проводных электродов во фронтальной или горизонтальной плоскости.

С помощью проводных электродов измеряют напряжение между соответствующими точками отведения. Это напряжение пропорционально проекции трехмерного суммарного электрического вектора на линию между точками отведения (рис. 25.11В). Электроды, расположенные в одной плоскости, могут зафиксировать только проекции трехмерного вектора в соответствующей плоскости (рис. 25.12). Поскольку разные отведения ЭКГ отражают только различные проекции одного и того же меняющегося во времени трехмерного суммарного вектора, они одновременно содержат компоненты, соответствующие возбуждению предсердий, желудочков и реполяризации последних.

Сигнал ЭКГ

! В ЭКГ есть характерные элементы, отражающие возбуждение предсердий (Р-волна), желудочков (QRS-комплекс) и спад возбуждения (Т-волна).

Возникновение возбуждения. В сигнале ЭКГ (рис. 25.13) в норме при возбуждении формально различают следующие элементы:

- отклонение от нулевой линии в виде **волн** или **зубцов**;
 - участки нулевой линии между соседними волнами или зубцами, которые называются **сегментами**;
 - временные отрезки, объединяющие волны или зубцы и сегменты, которые называются **интервалами**;
 - **нулевую линию**, которую называют изоэлектрической

В ЭКГ электрическое возбуждение сердца в первую очередь отражается волной Р, которая соответствует возбуждению предсердий (рис. 25.14). Поскольку только при распространении возбуждения регистрируется заметный вектор электрического поля, после полного возбуждения сигнал возвращается к нулевой линии и начинается интервал PQ. В течение интервала PQ возбуждение проходит по АВ-узлу и пучку Гиса.

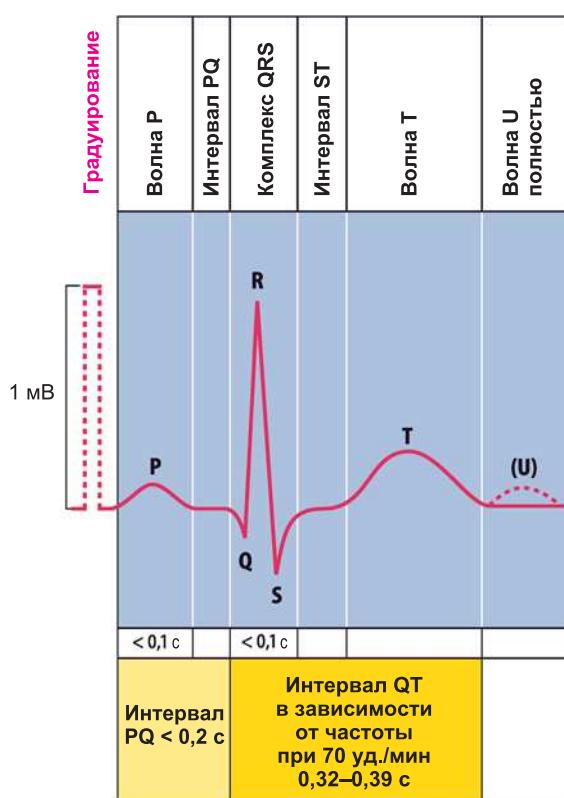


Рис. 25.13. Номенклатура и продолжительность участков сигнала ЭКГ. Представлена запись, которая обычно встречается в отведении II по Эйнховену

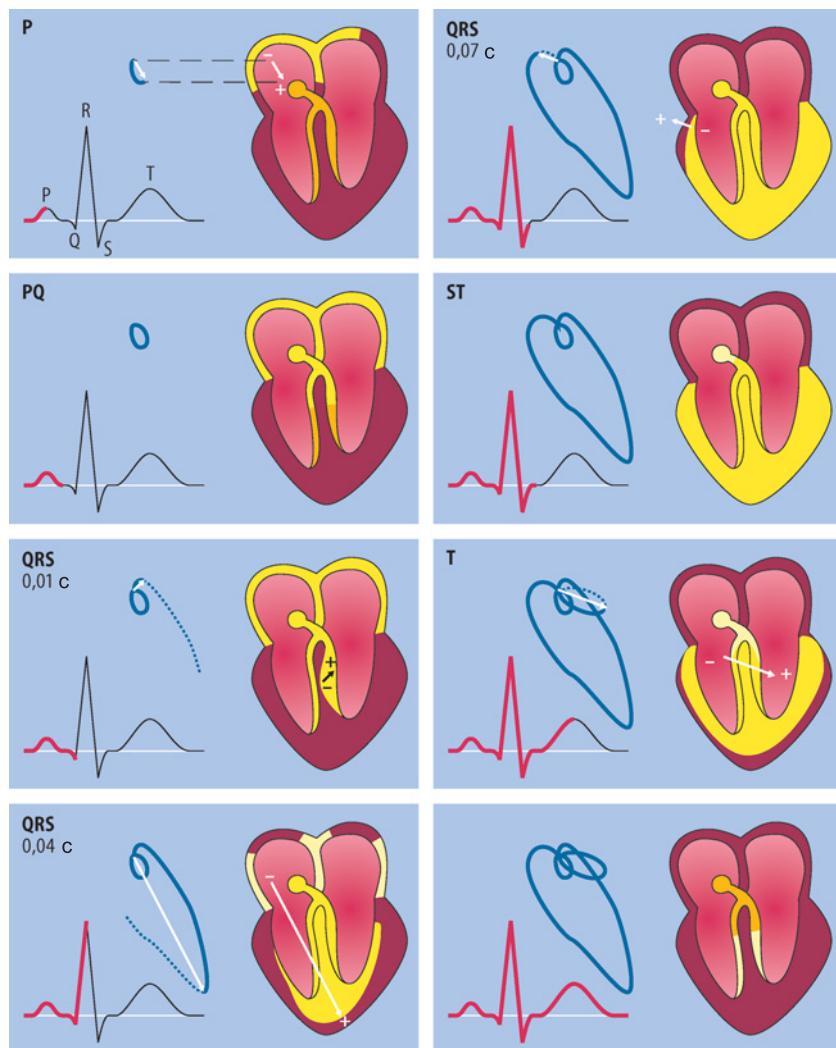


Рис. 25.14. Временная иерархия отдельных фаз возбуждения сердца и соответствующих участков ЭКГ, а также положения суммарного вектора (фронтальная проекция). Возбужденные участки обозначены желтым. Суммарные векторы показаны стрелками. Фигура в виде петли показывает путь, пройденный вершиной вектора от начала возбуждения до соответствующего момента времени

Распространение возбуждения на часть перегородки приводит к появлению зубца Q. Нормальный процесс возникновения возбуждения в миокарде желудочков выражается в наличии трех следующих друг за другом зубцов ЭКГ (Q, R и S), вместе образующих **QRS-комплекс**. Разный знак этих трех зубцов обусловлен тем, что направление суммарного электрического вектора при возбуждении желудочков несколько раз меняет свою пространственную ориентацию. Появление зубца Q отражает тот факт, что в начале распространения возбуждения части перегородки возбуждаются в направлении основания сердца.

Возбуждение основной массы миокарда желудочков происходит в направлении от внутренних слоев к внешним. В норме суммарный вектор сначала направлен к верхушке сердца (**R-зубец**), в конце он кратковременно указывает в направлении основания сердца (**S-зубец**). Когда желудочек

полностью электрически возбуждается, суммарный электрический вектор вновь принимает нулевое значение и сигнал ЭКГ совпадает с изоэлектрической линией. Этот участок называют **сегментом ST**.

Спад возбуждения. Фронт возбуждения в миокарде желудочков снова возникает сразу при спаде возбуждения, обусловленном реполяризацией отдельных клеток. Это также происходит упорядоченным образом. Клетки, которые возбудились в последнюю очередь, как правило, обладают самыми краткими по длительности ПД, т. е. они реполяризуются первыми. Это связано с различиями в экспрессии ионных каналов, вовлеченных в данный процесс.

Спад возбуждения начинается во внешних слоях миокарда и движется к внутренним слоям. Появляется **T-волна**. В большинстве отведений T-волна имеет тот же знак, что и R-зубец из-за того, что путь реполяризации приблизительно следует пути

нарастания возбуждения. Иногда после Т-волны регистрируется дальнейшее отклонение (**U-волн**; *пунктирная линия* на рис. 25.13), возникновение которого приписывают поздней деполяризации в волокнах Пуркинье. В волокнах Пуркинье ПД обладают наибольшей продолжительностью. Следует обратить внимание, что при нарушении распространения возбуждения в желудочках основное направление распространения возбуждения может быть изменено, так что зубцы Q или S могут оказаться значительно больше, чем соответствующие R-зубцы.

Отведения ЭКГ во фронтальной плоскости

! Для отведений по Эйтховену и Гольдбергеру используют электроды, прикрепленные к конечностям; они отражают возбуждение сердца в проекции фронтальной плоскости тела.

Отведения по Эйтховену (рис. 25.15А). В отведениях по Эйтховену регистрируется напряжение пары электродов, которые прикреплены к трем конечностям (отведение I: правая рука

(-) — левая рука (+); отведение II: правая рука (-) — левая нога (+); отведение III: левая рука (-) — левая нога (+)). Для того чтобы понять эти формы отведений, можно представить конечности как насыщенные электролитами проводники, которые передают конфигурацию электрического поля из трех углов тулowiща (верхнего правого, верхнего левого, нижнего) в точки отведения, к которым прикреплены электроды.

Еще проще можно представить эти угловые точки в виде равностороннего треугольника, треугольника Эйтховена (рис. 25.16А), во фронтальной плоскости тела. В отведениях I, II и III определяются соответствующие линейные проекции суммарного электрического вектора во фронтальной плоскости тела, определяемой треугольником. К правой ноге при таком типе отведения и соответствующем подключении электродов прикрепляют заземляющий электрод, который не используется для регистрации.

Отведения по Гольдбергеру (рис. 25.15Б). При отведениях по Гольдбергеру определяют напряжение между одной угловой точкой треугольника Эйтховена и объединением двух других угловых

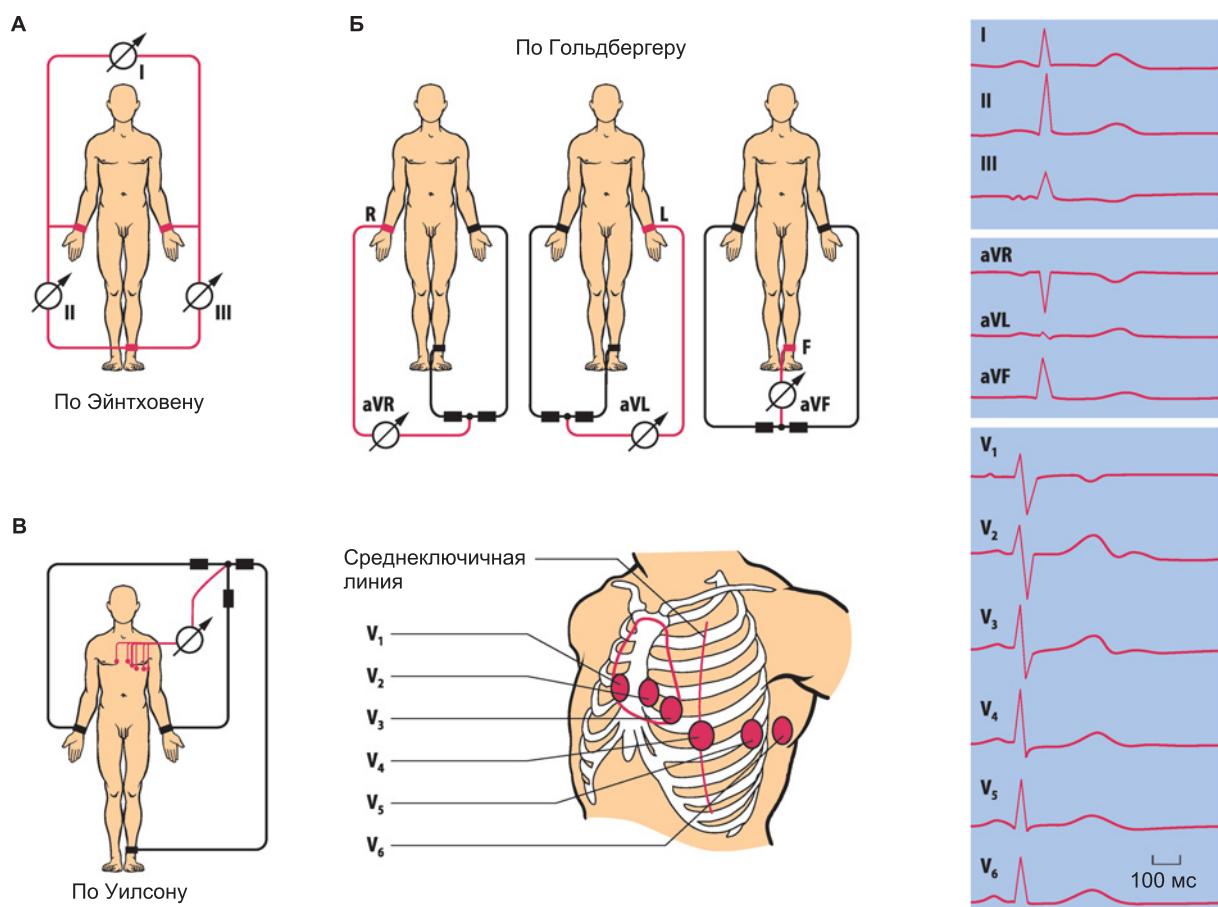


Рис. 25.15. Стандартные отведения ЭКГ. А. Подключение электродов и примерные отведения I, II, III по Эйтховену. Б. Подключение электродов и примерные отведения aVR, aVF по Гольдбергеру. В. Грудные отведения V₁—V₆ по Уилсону

точек (псевдоунипольные отведения). При объединении образуется вторая воображаемая угловая точка в середине стороны треугольника, напротив первой угловой точки. При этом регистрируются

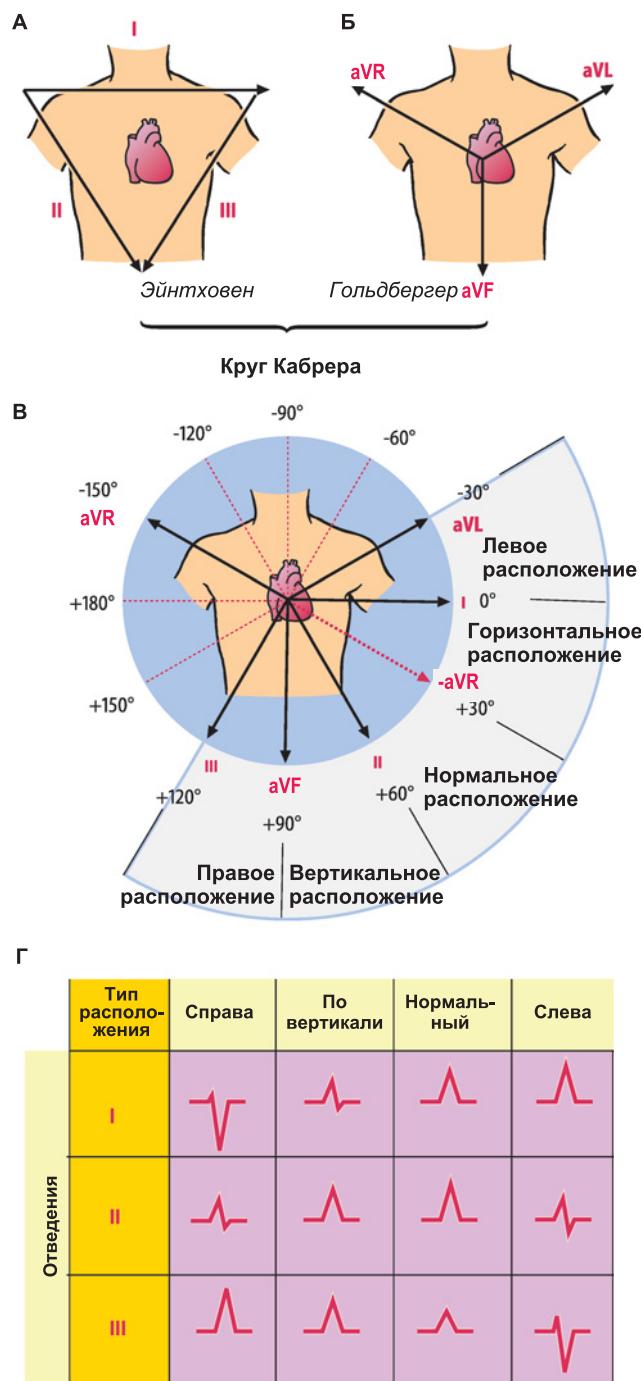


Рис. 25.16. Проекции отведений ЭКГ во фронтальной плоскости тела. **А.** Изображение проекций отведений по Эйнховену в виде треугольника Эйнховена. **Б.** Изображение проекций отведений по Гольдбергеру в виде биссектрис треугольника Эйнховена. **В.** Поляграфическое изображение отведений конечностей (круг Кабрера). Направлениям отведений соответствуют углы отклонения от горизонтали. **Г.** Расположение сердца и соответственные комплексы QRS в отведениях I, II, III

линейные проекции суммарного электрического вектора во фронтальной плоскости.

Направления проекций, определяемые отведениями Гольдбергера, можно представить себе как **биссектрисы треугольника Эйтховена**, причем суммарный электрический вектор, идущий к соответствующей конечности, имеет положительный знак в соответствующем отведении (рис. 25.16Б), что и дало названия отведениям этого типа. Они обозначаются aVR (отведение с правой руки), aVL (отведение с левой руки) и aVF (отведение с левой ноги).

Сокращение «aV» используют для обозначения *augmented voltage* (увеличенное напряжение). Усиление обеспечивается специальным межэлектродным соединением, за счет чего соответствующее регистрируемое напряжение оказывается примерно в 1,5 раза больше, чем при измерении с помощью истинного нулевого электрода в качестве референтного.

Положение электрической оси сердца

! Направления проекций отведений по Эйнховену и Гольдбергеру можно представить в виде окружности, расположенной во фронтальной плоскости тела.

Круг Кабрера. Во фронтальной плоскости шесть отдельных отведений по Эйнховену и Гольдбергеру дают информацию о шести направлениях проекций суммарного электрического вектора в этой плоскости. Шесть различных направлений отведений можно свести в общую среднюю точку. В результате получается полярограмма, которую можно разделить на углы 30° (круг Кабрера) (рис. 25.16В). Многие шестиканальные аппараты ЭКГ регистрируют отведения по Эйнховену и Гольдбергеру по часовой стрелке круга Кабрера. Отведениям соответствует отклонение угла от горизонтали (I). Это соотношение выглядит следующим образом: $-30^\circ = aVL$; $0^\circ = I$; $+30^\circ = -aVR$; $+60^\circ = II$; $+90^\circ = aVF$; $+120^\circ = III$.

Направление максимального суммарного электрического вектора называют **электрической осью** сердца. Если максимум суммарного электрического вектора попадает в один из этих угловых диапазонов, то в соседних отведениях наблюдаются самые большие зубцы QRS. Угловой диапазон, в который во фронтальной плоскости проецируется электрическая ось сердца, также определяют так называемыми **типами расположения оси** (рис. 25.16В, Г). Электрическая ось сердца в значительной степени определяется массой возбужденного миокарда желудочков и положением сердца по отношению к телу. По этой причине выявление типа расположения оси служит важным диагностическим параметром анализа ЭКГ.

Физиологические и патофизиологические типы положения оси. Чаще всего у молодых лю-

дей со здоровым сердцем преобладает нормальный или индифферентный тип (от 30° до 60°). Гипертрофия левого желудочка может быть, например, причиной горизонтального (от 0 до 30°) или левого положения (от -30 до 0°). В клинической терминологии диапазон горизонтального и левого типов расположения часто объединяют и обозначают как левое расположение (от -30° до +30°). **Левое расположение оси** может по физиологическим причинам наблюдаться во время **беременности**, если сердце поднимается при поднятии диафрагмы. Вертикальный тип расположения (от 60 до 90°) обычно распространен у **детей**, **правый тип** (от 90 до 120°) может быть результатом гипертрофии правой половины сердца. Существуют также патологические типы расположения оси (измененное левое расположение, измененное правое расположение), при которых самые большие R-зубцы возникают в угловых диапазонах < -30° или > 120°.

Отведения ЭКГ во фронтальной плоскости и в пространстве

! Отведения по Уилсону на стенке грудины показывают возбуждение сердца в проекции на горизонтальный уровень тела; используя отведения по Уилсону и отведения на конечностях, можно получить трехмерную векторную кардиограмму.

Отведения по Уилсону. Поскольку суммарный электрический вектор перемещается в пространстве, для регистрации его **проекции в горизонтальной плоскости** требуются другие отведения. Используемые для этого отведения на стенке грудной клетки по Уилсону (рис. 25.15В) являются униполярными. Другой электрод регистрирует объединение трех отведений на конечностях (нулевой электрод). Путем объединения выявляют потенциальную реперную точку в середине треугольника Эйтховена и соответственно в середине грудной клетки. Эти отведения регистрируют положительное отклонение, если суммарный вектор направлен от середины грудной клетки к точке отведения, и отрицательное, если он направлен в обратном направлении.

Шесть отведений (V_1-V_6) располагают на передней и боковой стенках грудной клетки на уровне сердца: напротив правого желудочка (V_1, V_2), напротив передней стенки левого желудочка (V_3, V_4, V_5) и напротив задней стенки левого желудочка (V_6). Поскольку суммарный электрический вектор обычно имеет наибольшее отклонение в направлении сзади снизу справа — вперед вверх влево, в горизонтальной проекции в V_4 регистрируется самый большой R-зубец.

Векторкардиография. Если объединить два отведения с фронтальной плоскости с отведением с горизонтальной плоскости, можно получить

трехмерное изображение суммарного электрического вектора (векторкардиография; рис. 25.12). При использовании отведений I, aVF и V_2 можно получить приблизительно прямоугольную систему координат.

Анализ ритма в ЭКГ

! ЭКГ дает информацию о локализации и виде регулярной и нерегулярной активности водителя сердечного ритма.

Сердечный ритм. Ритм биения желудочков сердца можно определить по расстоянию между R-зубцами, ритм биения предсердий (и, следовательно, косвенно ритм синусового узла) по расстоянию между P-волнами. С помощью ЭКГ можно анализировать процесс возбуждения и его нарушения (рис. 25.17).

Аритмии. Нарушения нормального сердечного ритма могут принимать совершенно различные формы, которые различаются на ЭКГ. По локализации очага аритмии разделяют на суправентрикулярные и вентрикулярные. Внеочередные сокраще-

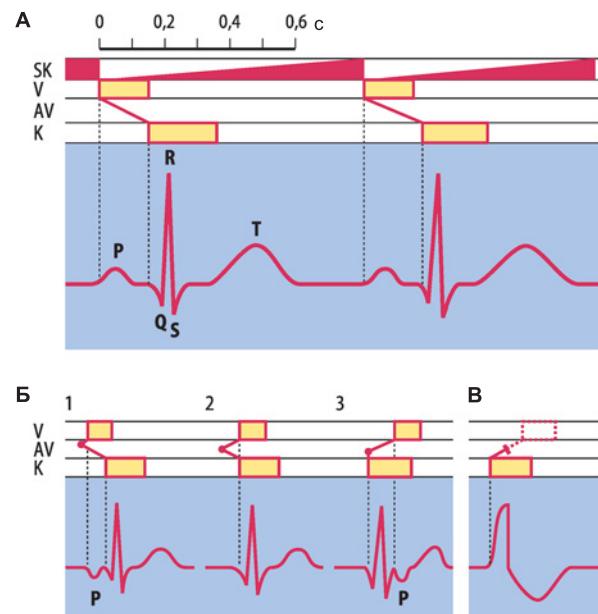


Рис. 25.17. Схема для анализа процессов возбуждения в сердце. А. Сверху вниз представлены отдельные этапы распространения возбуждения, на оси абсцисс отмечены рефрактерные периоды предсердий (V) и желудочек (K). В строке SK отмечена ритмическая работа синусового узла. В строке AV показана передача в атриовентрикулярном узле. Б. Начало возбуждения в трех различных участках АВ-узла с рецтоградным возбуждением предсердий (отрицательная P-волны). На изображении справа возбуждение предсердий совпадает с QRS. В. Начало возбуждения желудочек. Время распространения возбуждения увеличивается, желудочковый комплекс сильно деформирован

ния (экстрасистолы) время от времени появляются даже в отсутствие патологии.

Обычно возбуждение желудочков обеспечивается исходящей из предсердий волной возбуждения. Тогда P-волны и R-зубцы связаны между собой во времени. Однако даже у здорового человека синусовый ритм никогда не бывает постоянным. Прежде всего он связан с колебаниями в автономной нервной регуляции сердца, например в зависимости от дыхания. Частота сердечных сокращений выше 100/мин (тахикардия) в физиологических условиях может возникать при активации симпатической нервной системы (возбуждении), а частота ниже 50/мин (брadiкардия) — при выраженным тонусе блуждающего нерва (например, у спортсменов). Такие значения могут иметь и патологические причины. Причинами брадикардии с выраженной клинической картиной прежде всего являются заболевания, затрагивающие синусовый узел, и нарушения проведения возбуждения в АВ-узле. Патофизиологические нарушения ритма при тахикардии обычно заключаются в нарушениях распространения возбуждения и деполяризации в миокарде желудочков.

Экстрасистолы. Об экстасистолах говорят в том случае, когда желудочки охвачены возбуждением, нехарактерным для нормального ритма (QRS-комплекс). Их возникновение может быть связано с активностью желудочек (желудочковые экстасистолы) или предсердий (суправентрикулярная, или наджелудочковая, экстасистолия). Желудочковые экстасистолы возникают из-за атипичной активности водителей ритма в желудочках. Обычно на ЭКГ они проявляются в виде измененного желудочкового комплекса, поскольку сопровождаются изменением распространения возбуждения (рис. 25.18А). Обычно за экстасистолами следует компенсаторная пауза, из-за того что миокард после экстасистолы некоторое время остается рефрактерным к следующему регулярному возбуждению (рис. 25.18Б). Суправентрикулярные экстасистолы появляются спонтанно, например при активации симпатической нервной системы, и обычно безвредны. Они характеризуются нормально сформированным QRS-комплексом (рис. 25.18В).

Нарушения проведения на ЭКГ

! Анализ интервала PQ и соотношения Р-волны и R-зубца позволяет выявить нарушения проведения между предсердиями и желудочками.

Атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Увеличение длительности интервала PQ (от начала Р до начала Q) указывает на нарушение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам. Если длительность интервала PQ превышает 0,2 с, это нарушение называют атриовентрикулярной

блокадой. Если возбуждение предсердий, отражаемое Р-волной, регулярно следует за R-зубцом, такое состояние описывают как атриовентрикулярная блокада 1-й степени.

Атриовентрикулярная блокада 2-й степени. Р-волна может возникать без регулярной связи с QRS-комплексом, если передача возбуждения полностью или частично блокирована. Выживание в условиях полной блокады проведения может иметь место лишь в том случае, когда АВ-узел или части проводящей системы желудочков берут на себя функцию водителей ритма желудочков.

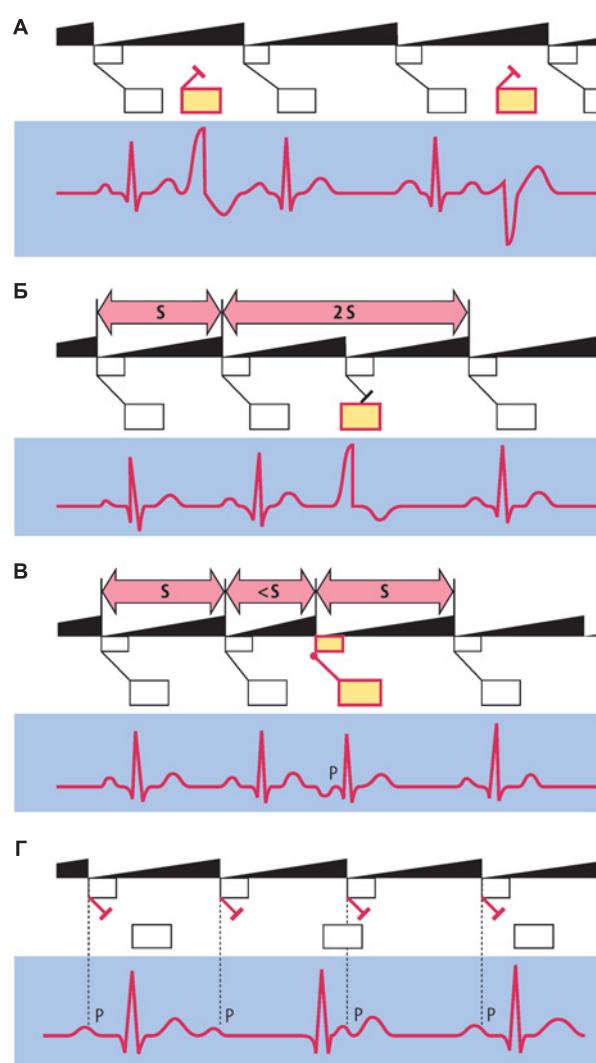


Рис. 25.18. Примеры нарушений ритма на ЭКГ. Обозначения процессов возбуждения такие же, как на рис. 25.16. А. Вставочные экстасистолы желудочек. Различная форма указывает на различные места возникновения возбуждения в желудочках сердца. Из-за частично рефрактерных путей проведения не происходит обратной передачи в синусовый узел. Б. Желудочковые экстасистолы с компенсаторной паузой (S — нормальный интервал при синусовом ритме). В. Суправентрикулярная экстасистола из области АВ-узла с неполной компенсаторной паузой. Г. Полная атриовентрикулярная блокада

При АВ-блокаде 2-й степени проведение возбуждения от предсердий к желудочкам проходит короткими волнами, но не всегда заканчивается. Существует два основных типа этой блокады:

- при 1-м типе (ритм Венкенбаха, или тип Мобитца I) АВ-проводение при каждом последующем возбуждении все больше увеличивается по длительности по сравнению с нормальным состоянием, до тех пор пока не прекращается полностью (PQ-интервал увеличивается до тех пор, пока наконец не выпадает QRS-комплекс). Затем проведение возбуждения восстанавливается и процесс начинается заново;
- при 2-м типе (тип Мобитца II) регулярно выпадает каждая вторая, третья или любая по счету передача возбуждения. Результатом является регулярный ритм сокращений предсердий и желудочков в отношении 2 : 1, 3 : 1 или x : 1.

Атриовентрикулярная блокада 3-й степени. Эта форма нарушения проведения (называемая также полной атриовентрикулярной блокадой) характеризуется полным электрическим разобщением предсердий и желудочков, при котором можно избежать летального исхода только в том случае, если водитель ритма третьего порядка в желудочках берет на себя их возбуждение. Предсердия и желудочки возбуждаются собственными водителями ритма, Р-волны и желудочковые комплексы не связаны по времени друг с другом (рис. 25.18Г). Желудочковые комплексы, как правило, имеют атипичную конфигурацию. При остром возникновении АВ-блокады 3-й степени сначала прекращаются сокращения желудочков, вследствие чего происходят снижение АД и потеря сознания. Если водитель ритма третьего порядка включается во время, кровообращение восстанавливается, а ограниченное по времени состояние описывают как приступ Адамса–Стокса (см. 25.4).

25.4. Приступ Адамса–Стокса

Причины. Приступом Адамса–Стокса называют внезапно появляющееся и проходящее состояние помутнения сознания или его потери, вызванное снижением насосной функции сердца в связи с изменениями сердечного ритма. Выпадение насосной функции желудочков (асистолия) может происходить по одной из двух причин:

- при **экстремальной брадикардии** из-за нарушений стимуляции или проводимости;
- при **экстремальной тахикардии** из-за возбуждения предсердий, передаваемого со слишком высокой частотой, или циркулирующего возбуждения в миокарде желудочка (см. ниже).

Риски. Поскольку приступ Адамса–Стокса в отличие от помутнения сознания, обусловленного церебральными причинами, как правило, возникает без предупреждающих ощущений, он может привести к несчастным случаям и получению травм

пациентами. Если сердечный ритм и насосная функция сердца быстро возвращаются к нормальному состоянию, сознание возвращается, однако часто остается провал в памяти с момента, в который произошел приступ (кратковременная ретроградная амнезия). Если не происходит спонтанное устранение нарушения ритма, служащего причиной такого состояния, сохраняется нарушение кровообращения и бессознательное состояние. При недостаточном кровоснабжении мозга наступает церебральная смерть. Такую внезапную смерть, вызванную нарушением сердечного ритма, называют **внезапной сердечной смертью**.

Терапия. Приступы Адамса–Стокса нужно устранять в соответствии с типом вызывающей их аритмии. В случаях с продолжительным помутнением сознания требуется немедленное использование внешнего электрического дефибриллятора. Через два больших плоских электрода на груди пациента пропускают электрический разряд тока для восстановления синхронизации сокращений сердца.

Нарушение возбуждения желудочков на ЭКГ

На ЭКГ о нарушении распространения возбуждения в желудочках свидетельствуют изменения в интервале от Q до T.

Возбуждение желудочков. Интервал QT, измеряемый от начала QRS-комплекса до конца Т-волны, соответствует временному интервалу возникновения возбуждения и его спада в желудочках. При частоте сокращений 60/мин его длительность должна составлять не больше 0,4 с. Интервал QT уменьшается при увеличении частоты сокращений. Это связано с тем, что как частота сокращений, так и распространение возбуждения в желудочках находятся под контролем симпатической нервной системы. Длительный интервал QT указывает на нарушение развития и спада возбуждения. Причинами этого могут быть **блокада ножки пучка Гиса** или дисфункции миокарда, например из-за нарушения кровоснабжения (**ишемия**) (см. 25.5).

25.5. ЭКГ с нагрузкой

Поскольку многие нарушения сердечной функции обнаруживаются только при физической нагрузке, в клинических условиях ЭКГ часто регистрируют не только в покое, но и под нагрузкой. Контролируемые физические упражнения выполняются, к примеру, на **велоэргометре**. Пациенту с прикрепленными электродами ЭКГдается физическая нагрузка до достижения допустимого ее предела или максимальной частоты сердечных сокращений. Исследование завершается, если еще до достижения предела нагрузки появляются усиливающиеся боли в сердце, одышка, признаки ишемии на ЭКГ

(например, изменения в сегменте ST) или тяжелые нарушения ритма. Если признаки ишемии или нарушения ритма появляются до достижения максимального предела нагрузки, то почти всегда проводится инвазивная контрастная рентгенография коронарных сосудов (коронарная ангиография), для того чтобы напрямую выявить наличие нарушений кровоснабжения.

Ишемия миокарда. Ишемия миокарда желудочков часто приводит к подъему или понижению сегмента ST (рис. 25.19). Это связано с тем, что в таких условиях при возбуждении желудочков не достигается равномерная деполяризация миокарда, поскольку генерация ПД в ишемизированной ткани нарушена. После полного возбуждения неповрежденной части ткани в миокарде желудочка сохраняются различия в зарядах и, следовательно, суммарный электрический вектор. По этой причине сигнал ЭКГ не возвращается к изоэлектрической линии. Дефицит кровоснабжения сначала проявляется в субэндокардиальном слое миокарда. Ишемия внутреннего слоя обычно связана с понижением ST-сегмента. Более масштабный дефицит кровоснабжения обычно охватывает всю стенку желудочка. Такая трансмуральная ишемия, как правило, сопровождается подъемом сегмента ST.

Тахикардические нарушения ритма на ЭКГ

! С помощью ЭКГ анализируют происхождение и тип наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца.

Трепетание и мерцание сердца. Тахикардию экстремально высоких частот подразделяют на трепетание желудочков или предсердий и мерцание или фибрилляцию.

Трепетание желудочков или предсердий (200–350 мин) и **мерцание или фибрилляцию** (> 350 мин). Желудочковая тахикардия несовместима с нормальной функцией сердца, поскольку периоды времени для наполнения и опорожнения желудочек становятся слишком короткими. Мерцающий желудочек остается гемодинамически бесшумным. Фибрилляция предсердий (см. 25.6) часто незаметна для гемодинамики, поскольку только некоторые из процессов возбуждения предсердий передаются в желудочки и насосная функция последних нарушается незначительно. Сокращение предсердий играет лишь незначительную роль в заполнении желудочек в диастоле. Нередко причина трепетания или фибрилляции желудочек сердца кроется в возникновении циркулирующего возбуждения. Циркулирующее возбуждение в рабочем миокарде может возникать, если распространение электрического возбуждения в некоторых его частях замедлено настолько, что после прохождения этих структур оно достигает снова возбуждаемого, т. е. нерефрактерного, миокарда. В начале Т-волны рефрактерность клеток сердечной мышцы неоднородна. Если в это время в миокард приходит внеочередное возбуждение, циркулирующее возбуждение может возникнуть особенно легко (фаза уязвимости) (рис. 25.2).

25.6. Фибрилляция предсердий

Причины. Фибрилляция предсердий может возникать в том случае, если в них нарушено распространение возбуждения (например, из-за ухудшения кровоснабжения) или если помимо синусового узла атипичные водители ритма генерируют дополнительные волны возбуждения. По вполне ясным

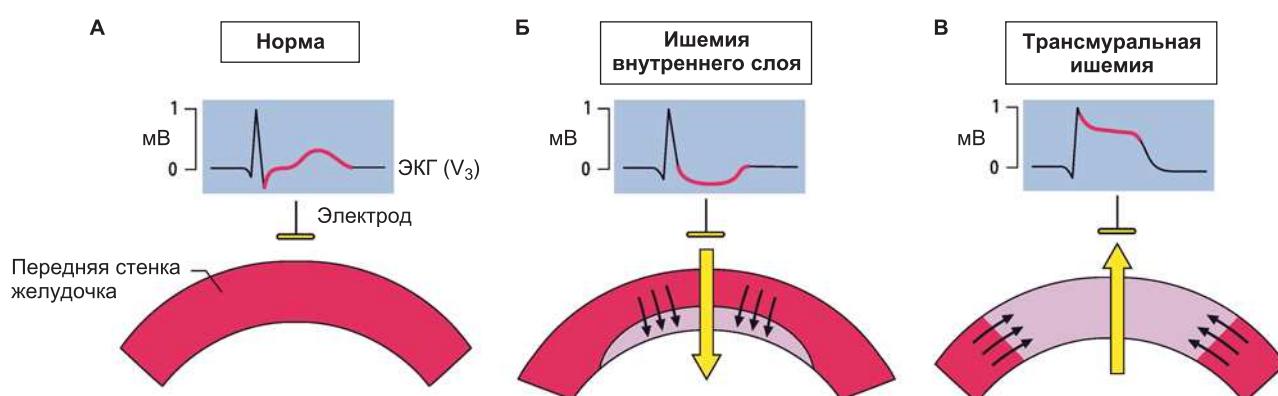


Рис. 25.19. Признаки ишемии на ЭКГ. Отведение от стенки грудной клетки по Уилсону в области инфаркта. **А.** В норме весь миокард равномерно возбужден в конце QRS-комплекса, участок ST — на уровне изоэлектрической линии. Т-волна легко определяется. **Б.** При недавно возникшей ишемии субэндокардиального слоя после полного возбуждения желудочка ишемизированная область остается невозбужденной. Это приводит к возникновению суммарного вектора, направленного от электрода, за счет чего сегмент ST опускается ниже нулевой линии. **В.** При недавно возникшей трансмуральной ишемии после сложения электрических векторов на пограничных участках появляется суммарный вектор, направленный к электроду, из-за чего происходит подъем сегмента ST выше нулевой линии.

причинам такая атипичная активность водителей ритма достаточно часто возникает в местах входа легочных вен.

Риски. Из-за фильтрации частот в АВ-узле желудочки слабо затрагиваются при фибрилляции предсердий, однако проведение возбуждения нерегулярно (абсолютная аритмия желудочек). Частота сокращений желудочек нередко носит тахикардический характер. Минутный объем сердца во многих случаях лишь слабо снижен, однако при нагрузке заметно ухудшение регуляции насосной функции симпатической нервной системой. Как правило, пожилые пациенты часто не считают продолжительную фибрилляцию предсердий опасной. Однако наряду с влиянием на ритм желудочек существует и другой риск: в предсердиях образуются тромбы, которые при отрыве вызывают эмболию, например в мозге. Фибрилляция предсердий, таким образом, представляет собой одну из основных косвенных причин инсульта.

Терапия. Наряду с медикаментозной терапией и использованием электрического кардиостимулятора в настоящее время патология распространения возбуждения может быть устранена посредством хирургических или электрических надрезов в миокарде предсердий (абляция).

Синдром удлиненного интервала QT. Замедление реполяризации желудочек отражается на ЭКГ в виде запоздалого спада Т-волны. Длительность интервала QT увеличивается. Нарушение реполяризации служит причиной желудочковой тахикардии из-за возникновения циркулирующего возбуждения. При синдроме удлиненного интервала QT такая тахикардия обычно возникает при психической и физической нагрузке (активация симпатической нервной системы). На ЭКГ тахикардия характеризуется высокочастотными желудочковыми комплексами, сопровождающимися постоянно меняющейся полярностью основных сокращений (*torsade de points*). В основе синдрома удлиненного интервала QT лежат дефекты генов белков, формирующих некоторые участвующие в образовании ПД каналы («каналолопатия»). Чаще всего это мутации в белках калиевых каналов, определяющих фазу реполяризации (см. 4.3).

Тахиаритмия может быть вызвана **триггерной активностью**. Если нормальная реполяризация в конце ПД в рабочих кардиомиоцитах замедлена, в конце ПД или по его завершении могут возникать спонтанные флюктуации мембранныго потенциала (**постдеполяризации**), которые вызывают в этой клетке или в соседних новый ПД. Таким образом могут быть вызваны одиночные нерегулярные процессы возбуждения или их серии. Дисфункциональный кардиомиоцит превращается в нерегулярный пейсмекер.

25.7. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта

Причина. Синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ) называют нарушение электрического возбуждения сердца, вызванное аномалией дополнительного (вспомогательного) пути проведения между предсердиями и желудочками.

Риски. При проведении по этому вспомогательному пути в самом безобидном случае участки желудочек преждевременно возбуждаются еще до основной передачи возбуждения, что проявляется на ЭКГ в виде раннего начала возбуждения желудочек (дельта-волна) и расширения желудочных комплексов (презексцитація, или предвозбуждение).

Через нормальную и вспомогательную проводящие системы могут начинать циркулировать волны возбуждения между предсердиями и желудочками, что в свою очередь вызывает желудочковую тахикардию. Кроме того, тахикардия и фибрилляция предсердий также могут быть вызваны обратным проведением возбуждения из желудочек в предсердия.

Терапия. Заболевание можно вылечить на начальной стадии, когда вспомогательный проводящий пучок либо облитерируется электрическим катетером (катетерная абляция), либо отделяется хирургически.

Коротко

Электрокардиограмма

С помощью электрокардиографии на практике регистрируют изменения внеклеточного электрического поля, возникающие из-за разницы зарядов между возбужденным и невозбужденным миокардом. Возбуждение сердца порождает суммарный электрический вектор, изменяющийся во времени и пространстве.

Отведения с конечностей по Эйтховену и Гольдбергеру отражают проекции суммарного вектора в прямом направлении во фронтальной плоскости. Отведения по Уилсону отражают проекции от стенки грудной клетки на прямую линию в горизонтальной плоскости. В сигнале ЭКГ выделяют следующие компоненты:

- Р-волну (распространение возбуждения в предсердиях);
- QRS-комплекс (распространение возбуждения в желудочках);
- Т-волну (спад возбуждения в желудочках).

Анализ стандартных отведений ЭКГ дает информацию о возникновении возбуждения, нарушениях ритма, проведения, а также об электрической оси сердца.

Литература

- Bers DM (2001) Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force, 2nd edn. Kluwer, Dordrecht
- Carmeliet E, Vereecke J (2001) Cardiac cellular electrophysiology. Kluwer, Boston
- Katz AM (2005) Physiology of the Heart. 4th edn. Raven, New York
- Levick JR (2010) An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Hodder Education, London
- Levy MN, Pappanochilles AJ (2006) Cardiovascular physiology, 9th edn. Mosby, St. Louis
- Noble D (1979) The Initiation of the Heartbeat, 2th edn. Clarendon, Oxford
- Noble D (2007) From the Hodgkin-Huxley axon to the virtual heart. *J Physiol (Lond)* 580: 15–22
- Opie LH (2004) The heart: physiology from cell to circulation, 4th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia

Глава 26

Механика сердца

Юрген Даут

Введение

У молодого человека 28 лет за последние 12 месяцев сильно снизилась работоспособность. Из-за плохого самочувствия он перестал играть в футбол, при подъеме на велосипеде в горку страдает от одышки, потоотделения и сильного сердцебиения, иногда ощущает перебои в работе сердца. В течение нескольких недель ему приходилось по ночам ходить в туалет, хотя он пил намного меньше алкоголя, чем раньше. Терапевт предположил, что речь идет о сердечной недостаточности и направил пациента к кардиологу. С помощью эхокардиографии было выявлено значительное увеличение объема левого желудочка и нарушение насосной функции сердца при отсутствии изменений толщины его стенки. АД находилось в пределах нормы, сердечные клапаны функционировали нормально. После проведения магнитно-резонансной томографии и исследования сердца с помощью катетеризации пациенту был поставлен диагноз «дилатационная кардиомиопатия». Причину заболевания невозможно было определить на основе исследования образцов ткани сердечной мышцы, взятых при биопсии миокарда. Поэтому речь шла об идиопатической дилатационной кардиомиопатии. В настоящее время обоснованной с патофизиологической точки зрения терапии этого достаточно распространенного заболевания не существует.

правая половина перекачивает бедную кислородом кровь в малый круг кровообращения. Оба насоса функционально связаны друг с другом, так что они перекачивают одинаковое количество крови.

Сердце — электрохимическая и механическая машина. Механическая насосная функция контролируется электрической активностью клеток миокарда (гл. 25). Химическая энергия, которую затрачивает сердечная мышца, генерируется в митохондриях преимущественно аэробно путем окислительного фосфорилирования (разд. 40.2). Уровень митохондриального синтеза АТФ зависит от энергетических затрат миокарда (и следовательно, от нагрузки) и регулируется биохимически. Приток кислорода по коронарным артериям также соответствует потребности сердца в кислороде, что достигается путем регуляции сопротивления сосудов (разд. 27.3).

Правое и левое сердце. Сердце состоит из отдельных механических насосов, которые соединены последовательно (разд. 32.1): левый желудочек перекачивает кровь в большой круг кровообращения; венозная кровь, попадающая через полые вены в правое предсердие, перекачивается правым желудочком в кровоток легких. Кровь, обогащенная в легких кислородом, по легочным венам попадает обратно в левое предсердие. Оба насоса, соединенных последовательно, объединяются в один орган, и сложные механизмы регуляции гарантируют, что правая и левая половины сердца перекачивают одинаковое количество крови (разд. 26.2). Давление, которое развивает левая половина сердца в большом круге кровообращения, в состоянии покоя составляет у здорового человека примерно 120/80 мм рт. ст. (систолическое/диастолическое). Давление в малом круге кровообращения из-за более низкого сопротивления легочных сосудов составляет примерно 20/7 мм рт. ст. Минутным

26.1. Сердце как мышечный насос

Основы насосной функции сердца

! Левая половина сердца перекачивает насыщенную кислородом кровь в большой круг кровообращения,

объемом сердца или сердечным выбросом (МОС) называют результат умножения систолического объема на частоту сердечных сокращений. У среднестатистического взрослого МОС в покое составляет примерно 5 л/мин ($\approx 70 \text{ мл} \times 70 \text{ мин}^{-1}$). При максимальной физической нагрузке МОС может достигать 20 л/мин и выше из-за активации симпатической нервной системы ($\sim 110 \text{ мл} \times \sim 190 \text{ мин}^{-1}$). У тренированного спортсмена этот показатель может вырасти до 30 л/мин.

Работоспособность сердца в основном ограничивается тремя факторами:

- максимально достигаемым систолическим объемом;
- максимально достигаемой частотой сокращений;
- максимально возможным притоком крови по коронарным сосудам.

Значения всех трех параметров увеличиваются при продолжительных тренировках на выносливость. Однако при заболеваниях сердца тренировки необходимо серьезно ограничить.

Синхронизация. Для обеспечения оптимальной функции перекачивания крови все клетки миокарда обоих желудочков должны сокращаться почти синхронно и в определенной последовательности. Продолжительность сокращений сердца регулируется распространением электрического возбуждения. Большая длительность потенциала действия (300–400 мс; разд. 25.1) приводит к тому, что возбуждение во всех кардиомиоцитах перекрывается во времени. Однако ПД наиболее недавно возбужденной клетки в основании сердца начинается примерно через 50 мс после возникновения ПД в клетках, возбужденных ранее в перегородке (рис. 26.14). В здоровом сердце кардиомиоциты сокращаются не совсем синхронно, а в последовательности, определяемой проводящей системой (разд. 25.2) и геометрией сердца. Нарушение корректного распространения возбуждения во времени и пространстве, например при нарушении проведения в левой ножке пучка Гиса в желудочке (блокада левой ножки; рис. 26.6), приводит к понижению эффективности, с которой сердце преобразует вырабатываемую в обмене веществ химическую энергию в механическую работу.

Опорожнение и наполнение желудочков. При сокращении стенок желудочка открываются створки клапанов, и сердце сокращается по продольной оси, из-за чего уровень клапанов, т. е. плоскость их створок, сдвигается по направлению к верхушке сердца. Смещение уровня клапанов вниз уменьшает объем желудочек, и кровь поступает в крупные артерии. Одновременно кровь всасывается в предсердия, что ускоряет ее поступление из полых вен. Во время диастолы створчатые клапаны открываются и плоскость клапанов снова сдвигается в обратном направлении к основанию сердца, желудочек «захватывает» кровь, посту-

пившую в предсердия. Кроме того, при сокращении желудочек происходит вращение основания и верхушки сердца в противоположных направлениях; левый желудочек как бы скручивается. При расслаблении желудочек происходит вращение в обратном направлении; эластичные силы этого скручивания обеспечивают всасывание, облегчающие наполнение желудочек. Наконец, ближе к концу диастолы сокращаются и стенки предсердий. Это также способствует наполнению желудочек, особенно при высокой частоте сердечных сокращений.

Сердечный цикл

! Сердечный цикл состоит из фазы напряжения, фазы изgnания, фазы расслабления и фазы наполнения.

Фазы работы сердца. Сердечный цикл представляет собой временную последовательность наполнения и опорожнения камер сердца (рис. 26.1). В сердечном цикле обоих желудочек выделяют четыре фазы, которые описаны ниже на примере левого желудочка.

- **Фаза напряжения.** Кардиомиоциты сокращаются, и давление в левом желудочке повышается примерно с 4–6 мм рт. ст. до 80 мм рт. ст. Поскольку и митральный клапан, и аортальный клапан аорты закрыты, объем левого желудочка во время этой фазы не изменяется.
- **Фаза изgnания** начинается, когда давление в левом желудочке превышает давление в аорте; аортальный клапан аорты открывается и кровь устремляется в аорту. Давление в левом желудочке сначала снова повышается, затем падает ближе к концу фазы (из-за начинающегося расслабления кардиомиоцитов). Давление в левом желудочке становится ниже давления в аорте еще во время этой фазы; однако из-за кинетической энергии вытекающей крови аортальный клапан снова закрывается только тогда, когда ток крови останавливается. Во время фазы изgnания объем желудочка снижается примерно на 55–60%.
- **Фаза расслабления** начинается после того, как аортальный клапан закрылся. Давление в левом желудочке продолжает снижаться, однако объем не меняется.
- **Фаза наполнения** начинается, когда давление в левом желудочке становится ниже, чем давление в левом предсердии. В начале фазы наполнения объем левого желудочка достаточно быстро меняется, чему способствует быстрое расслабление стенки желудочка и действие упругих сил. После этого объем желудочка увеличивается медленнее до тех пор, пока давление в нем не достигнет давления в предсердии. Ближе к концу фазы происходит сокращение пред-

сердца, из-за чего наполнение желудочка продолжает увеличиваться.

В правой половине сердца четыре фазы сердечного цикла протекают почти так же, однако максимальное систолическое давление значительно ниже (примерно 20 мм рт. ст.).

Систола и диастола. Фазы напряжения и изгнания объединяют под названием «систола», фазы расслабления и наполнения вместе называют диастолой. В покое при нормальной частоте сердцебиения диастола длится примерно в два раза дольше систолы; наполнение и опорожнение желудочка большей частью происходят в начале фазы наполнения или изгнания. При увеличении частоты сокращений снижается продолжительность как систолы, так и диастолы. Поскольку диастола все же

укорачивается значительно сильнее, при высокой частоте сердечных сокращений (> 150 Гц) систола и диастола имеют примерно равную длительность.

Формы сокращений сердечной мышцы

! Сокращение сердечной мышцы зависит от ее длины и нагрузки. Последовательность изометрических и изотонических сокращений мы называем сокращением с постнагрузкой.

Изометрическое сокращение. Если сердечная мышца развивает силу, не меняя своей длины (рис. 26.2), сокращение называют изометрическим. Развиваемая сила, как правило, нормируется по площади поперечного сечения препарата сердечной мышцы; сила, развиваемая на 1 см² площади поперечного сечения, называется **напряжением мышцы**. В папиллярной мышце человека изометрическое сокращение длилось бы 300–400 мс, примерно столько же, сколько длится ПД в желудочке.

Изотоническое сокращение. Если сердечная мышца сокращается с постоянной силой (тонусом) (рис. 26.2), то такое сокращение называют изотоническим. Следует отметить, что активность сократительных белков, а также энергозатраты сердечной мышцы сильно зависят от силы или нагрузки. Скорость протекания химических реакций, лежащих в основе этого процесса, модулируется развивающей силой. Если не прилагается никакой нагрузки (сокращение без нагрузки), то затраты энергии минимальны.

Сокращение с постнагрузкой. Если мышца сначала сокращается изометрически, а затем изотонически, то говорят о сокращении с постнагрузкой, поскольку постнагрузка поддерживается до начала сокращения. Выполняемая во время такого сокращения механическая работа (сила \times путь) соответствует площади заштрихованного прямоугольника (рис. 26.2).

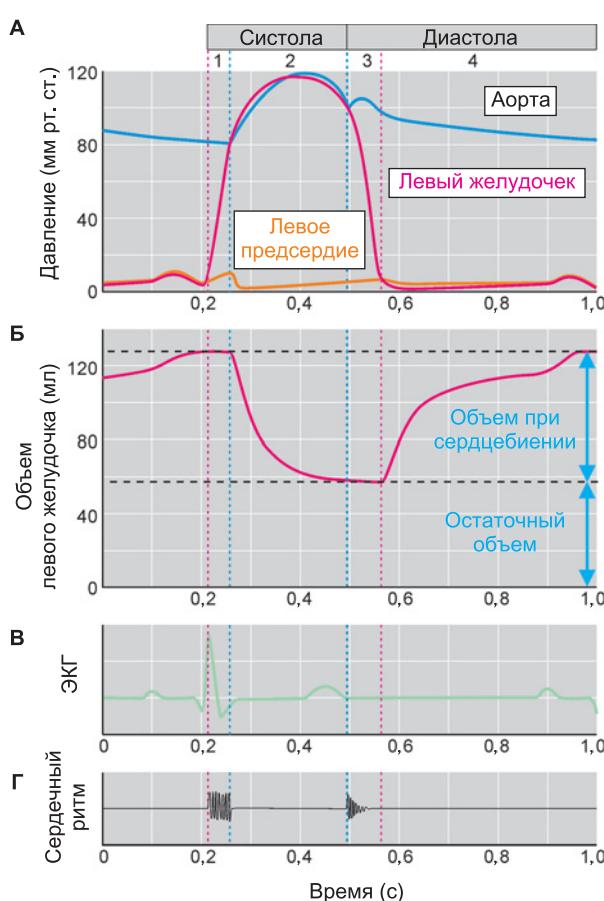


Рис. 26.1. Давление, объем, ЭКГ и тоны сердца в ходе четырех фаз сердечного цикла. А. Давление в левом предсердии, в левом желудочке и в аорте. Б. Объем левого желудочка. В. ЭКГ. Г. Тоны сердца. Фаза напряжения (1), фаза изгнания (2), фаза расслабления (3) и фаза наполнения (4) соответственно разграничены вертикальными пунктирными линиями. Открывание и закрывание полуулунных клапанов обозначены синими пунктирными линиями, между ними — фаза изгнания. Открывание и закрывание створчатых клапанов обозначено красными пунктирными линиями, между ними — фаза наполнения. Фаза наполнения представлена частично в правой и левой стороне рисунка

Коротко

Основы функционирования сердца

Левая половина сердца перекачивает кровь по большому кругу кровообращения, правая половина — по малому кругу. Оба насоса функционально соединены последовательно, однако анатомически они объединены в один орган. Желудочки в покое перекачивают примерно 5 л/мин (минутный объем сердца); при максимальной нагрузке минутный объем может повышаться за счет активации симпатической системы до 20–25 л/мин. Сокращение клеток миокарда регулируется электрически и зависит от длительности ПД. В здоровом сердце клетки сокращаются почти синхронно в последовательности, определяемой проводящей системой и геометрией сердца.

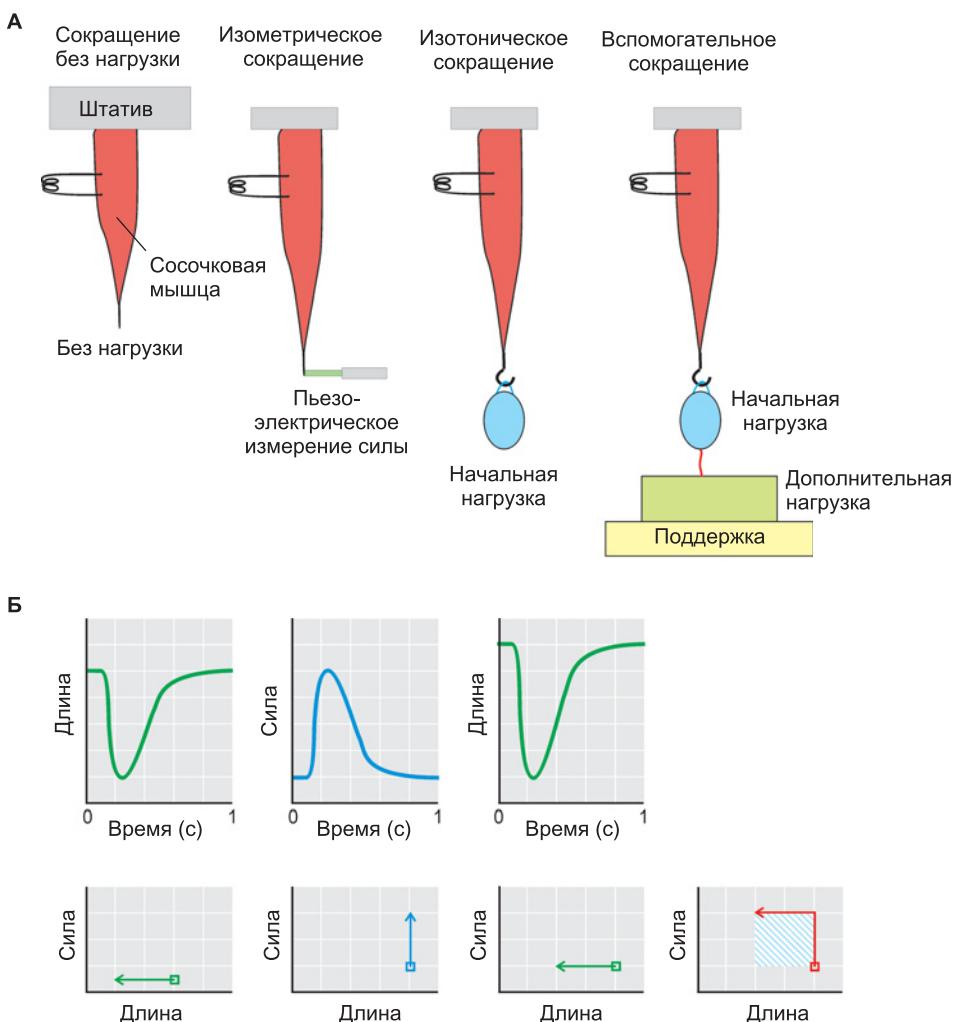


Рис. 26.2. Механика работы изолированных препаратов сердечной мышцы. А. На примере изолированной папиллярной мышцы демонстрируются режимы сокращения сердечной мышцы: без нагрузки, изометрическое, изотоническое и ауксотоническое сокращения. Стимулирующие электроды (черные) и пьезоэлектрический датчик силы (зеленый/серый) показаны схематично. Преднагрузка определяется как напряжение, которое имеется до электрического раздражения, если на мышцу действует только предварительная нагрузка (синий грузик). Постнагрузка определяется как напряжение, возникающее после раздражения при поднятии зеленого грузика. Б. Для четырех различных режимов сокращения указано изменение силы или длины мышцы по отношению ко времени (верхние кривые) или к длине (нижние кривые)

Сердечный цикл включает в себя фазы напряжения, изгнания, расслабления и наполнения.

Фазы напряжения и изгнания образуют систолу; фазы расслабления и наполнения — диастолу. В состоянии покоя при нормальной частоте сокращений сердца диастола оказывается примерно в два раза дольше систолы.

В изолированной сердечной мышце можно различить следующие режимы сокращения: без нагрузки, изометрическое, изотоническое и сокращение с постнагрузкой.

Выполнимую при сокращении с постнагрузкой работу (W) можно вычислить по следующей формуле:

$$W \text{ (Nm)} = \text{сила (N)} \cdot \text{путь (m)}.$$

26.2. Механизм Франка–Старлинга и закон Лапласа

Механизм Франка–Старлинга при линейном растяжении препаратов сердечной мышцы

! Отто Франк и Эрнест Г. Старлинг обнаружили, что сила, развиваемая сердечной мышцей, увеличивается вместе с возрастанием преднагрузки.

Соотношение между длиной мышцы и силой. Максимальная сила, которую может развить сердечная мышца во время ПД, зависит от ее предварительного растяжения. Эту взаимосвязь в конце XIX в. впервые подробно исследовал не-

мец Отто Франк, а в начале XX в. — англичанин Эрнест Г. Старлинг. Механизм Франка—Старлинга можно наилучше просто продемонстрировать на примере изометрического сокращения изолированного препарата сердечной мышцы. Чем сильнее предварительное растяжение изолированной папиллярной мышцы, тем больше развиваемая ею изометрическая сила (рис. 26.3А, Б) или изометрическое напряжение (сила на 1 см² поперечного сечения мышцы). Изменение длины мышцы в этом эксперименте осуществляется за счет того, что расстояние между верхней частью папиллярной мышцы и пьезоэлектрическим сенсором увеличиваются с помощью микроманипулятора (рис. 26.3А). Вместо длины всего изолированного препарата сердеч-

ной мышцы можно с помощью микроскопа измерить и среднюю длину саркомера. Если построить зависимость максимальной изометрической силы, развивающейся при генерации ПД, от этих значений, на графике получается очень крутая кривая, достигающая своего максимума при длине саркомера в 2,2 мкм (рис. 26.3В). Полученная красная линия соответствует рабочей области сердечной мышцы *in vivo*. На рис. 26.3В отражена активная изометрическая сила, развиваемая при генерации ПД. Она прибавляется к пассивной силе, которая генерируется (аналогично растянутой пружине) начальным растяжением невозбужденной сердечной мышцы (пунктирная красная линия; кривая напряжения в покое).

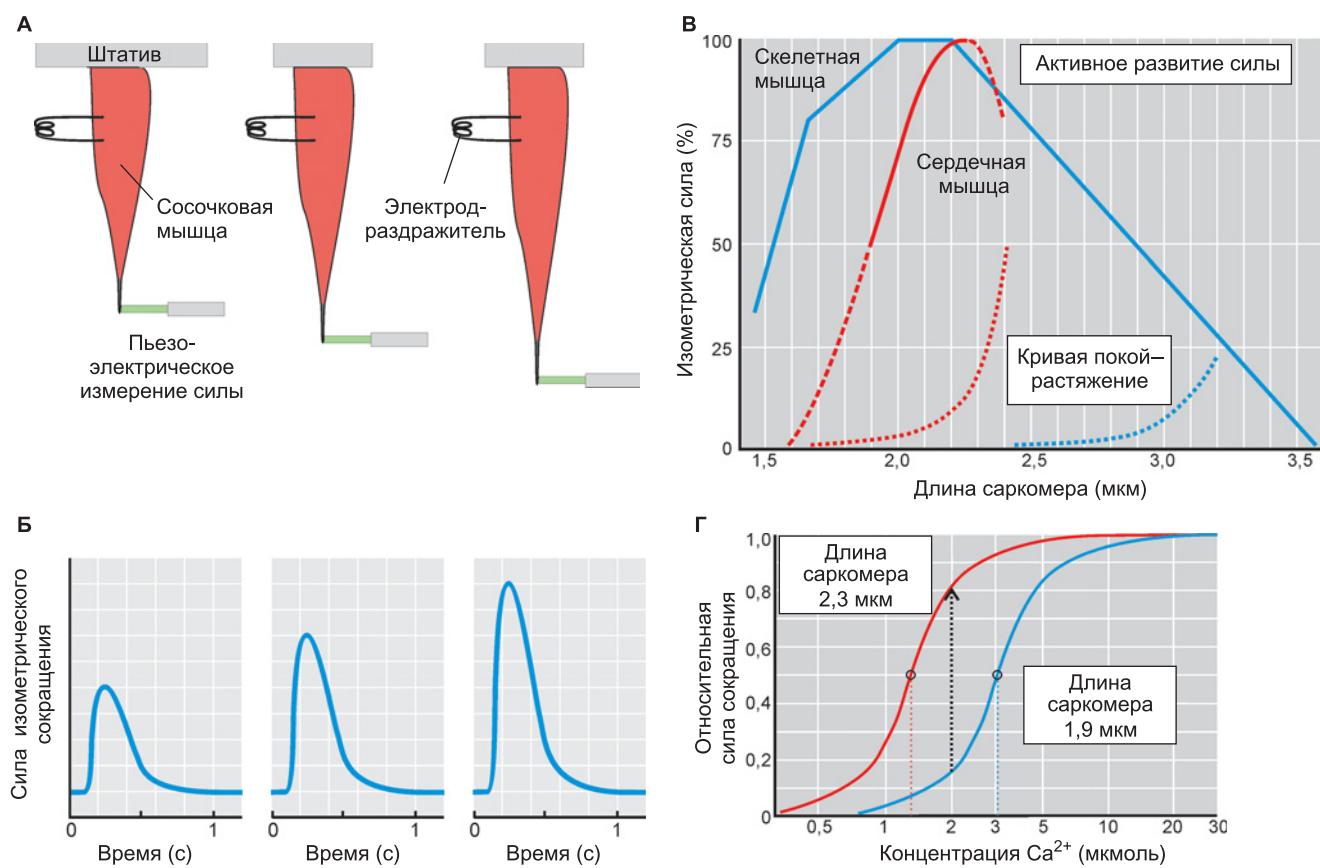


Рис. 26.3. Механизм Франка—Старлинга в линейно растянутом изолированном препарате сердечной мышцы. **А.** Схематичное изображение экспериментальной установки для регистрации изометрического сокращения на примере изолированного препарата сердечной мышцы. К изолированной папиллярной мышце прикрепляется пьезоэлектрический датчик силы. Мышица в той или иной степени растягивается, а затем электрически раздражается. **Б.** Временная зависимость силы при изометрическом сокращении. **В.** Зависимость силы изометрического сокращения от длины саркомера изолированного препарата сердечной мышцы (красный) или изолированного волокна скелетной мышцы (синий). Активное развитие силы (сплошная линия), и пассивное развитие силы, т. е. сила, измеренная во время пассивного растяжения препарата, находящегося в покое (пунктирные линии), отмечены раздельно. **Г.** Зависимость силы сокращения препарата миокарда, освобожденного от кожи (с помощью детергентов), от концентрации свободных ионов Ca²⁺ (в логарифмической шкале); синяя кривая — при слабом начальном растяжении (длина саркомера 1,9 мкм); красная кривая — при сильном начальном растяжении (длина саркомера 2,3 мкм)

Различие между сердечной и скелетной мышцами. Длина сердечной мышцы, при которой регистрируется максимально развивающая сила, называется оптимальной длиной; она соответствует длине саркомера, равной примерно 2,2 мкм. Из-за свойств внеклеточного матрикса и цитоскелета миокарда пассивная растяжимость (комплиентность) сердечной мышцы при длине саркомера $> 2,2$ мкм очень низка (*пунктирная красная линия*). При превышении оптимальной длины сердечная мышца повреждается (рис. 26.3В; *пунктирная нисходящая часть красной кривой линии*). Механические свойства скелетной мышцы, также представленные на графике (*синяя кривая*), совершенно иные. Пассивная растяжимость скелетной мышцы значительно больше по сравнению с миокардом (*пунктирная синяя линия*), до достижения длины саркомера около 2,6 мкм скелетная мышца практически не развивает пассивной силы. Она начинает значительно снижаться, что явно свидетельствует о длине саркомера > 3 мкм. Развиваемая скелетной мышцей активная сила, напротив, становится все меньше при начальном растяжении больше 2,2 мкм. Причина этого заключается в уменьшении перекрытия актиновых и миозиновых филаментов (разд. 6.5). Хотя сократительные белки сердечной и скелетной мышц похожи, оба типа поперечнополосатых мышц характеризуются различной зависимостью активного и пассивного развития напряжения от предварительного растяжения (рис. 26.3В).

Изменение чувствительности к Ca^{2+} . Если построить график зависимости напряжения, развивающегося сердечной мышцей, от цитозольной концентрации Ca^{2+} (в логарифмической шкале), то получится сigmoidная кривая, отражающая связывание ионов Ca^{2+} с тропонином С (рис. 26.3Г). При длине саркомера 1,9 мкм необходимая для достижения полумаксимального эффекта свободная концентрация Ca^{2+} составляет примерно 3,2 мкмоль (*пунктирная синяя линия*). При максимальном растяжении сердечной мышцы соотношение между концентрацией Ca^{2+} и силой сокращения сдвигается влево, а концентрация Ca^{2+} , необходимая для полумаксимальной активации, снижается примерно до 1,3 мкмоль (*пунктирная красная линия*). При равной концентрации Ca^{2+} в цитозоле растянутая сердечная мышца развивает значительно большее напряжение (*стрелка*), поэтому говорят об увеличении чувствительности сократительных белков к Ca^{2+} . Механизм Франка–Старлинга в основном основан на зависимости от растяжения увеличении чувствительности к Ca^{2+} ; изменение перекрывания сократительных белков играет при этом незначительную роль. Молекулярные механизмы, лежащие в основе изменения кальциевой чувствительности, еще не вполне ясны. В скелетной мышце не наблюдается зависимое от деформации изменение чувствительности к Ca^{2+} .

Механизм Франка–Старлинга в изолированном сердце

■ Соотношение между начальным растяжением клеток сердечной мышцы и развивающей изометрической силой также отражается на диаграмме давление–объем сердца.

Соотношение между объемом желудочков и давлением. В опытах на изолированном сердце тоже можно наблюдать функциональные последствия механизма Франка–Старлинга. Во время систолы клетки сердечной мышцы (ориентированные тангенциально к поверхности желудочков) сокращаются; это приводит к увеличению тангенциального напряжения стенок (сила на 1 см² попечерного сечения стенки) и к повышению внутрижелудочкового давления. Если в конце диастолы желудочек наполнен, то клетки миокарда растягиваются сильнее и могут сильнее сокращаться во время систолы. Увеличение наполнения в конце диастолы ведет к повышению внутрижелудочкового давления во время следующей систолы. Соотношение между объемом и давлением в (трехмерном) сердце аналогично соотношению между длиной и силой в (одномерном) препарате сердечной мышцы.

Механизм Франка–Старлинга в левом желудочке. Механизм Франка–Старлинга можно продемонстрировать в экспериментах на животных путем постепенного увеличения объема левого желудочка и измерения внутрижелудочкового давления при электрической стимуляции стенки желудочка (рис. 26.4). Аорту изолированного сердца подсоединяют к канюле и с помощью перистальтического насоса перфузируют физиологическим солевым раствором, насыщенным кислородом. Аортальный клапан закрывается, а кровь поступает в сосуды сердца через устья коронарных сосудов так же, как *in vivo*, в результате чего миокард снабжается кислородом в достаточной степени. Синусовый узел не функционирует, поэтому сердечный ритм может поддерживаться посредством внешней стимуляции с помощью платиновых электродов. В левый желудочек через предсердие вводят эластичный тонкостенный резиновый баллон, объем которого можно точно регулировать с помощью шприца. Давление в баллоне, возникающее при сокращении сердца, измеряют с помощью пьезоэлектрического датчика. Поскольку объем желудочка при таком сокращении не изменяется, его называют изоволюметрическим.

Вследствие механизма Франка–Старлинга изоволюметрическое давление, развиваемое при электрическом раздражении стенки желудочка, тем больше, чем больше объем желудочка перед сокращением (рис. 26.4Б; *синяя кривая*). Соотношение между объемом левого желудочка и максимальным

давлением, развивающимся при изоволюметрическом сокращении, достаточно велико при среднем наполнении и приближается к норме при сильном наполнении (т. е. при сильном предварительном растяжении клеток сердечной мышцы). Механизм Франка–Старлинга действует в обоих желудочках. Он обуславливает форму кривой сердечной функции (разд. 26.4) и косвенно способствует тому, что

МОС в большом и малом круге кровообращения одинаков. Если для малого круга кровообращения временно требуется немного большее количество крови, то конечное диастолическое давление, и, следовательно, объем левого желудочка увеличиваются. Таким образом насосная функция обоих желудочеков снова выравнивается.

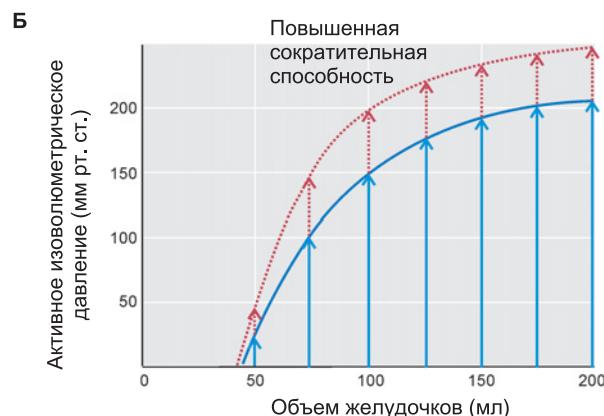
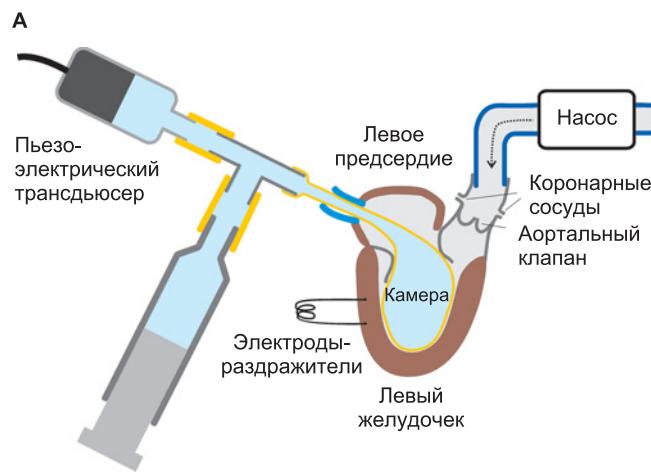


Рис. 26.4. Механизм Франка–Старлинга в изолированном перфузированном сердце. А. Схема эксперимента по измерению изоволюметрического давления в зависимости от объема левого желудочка (см. текст). Б. Возникающее при сокращении (активное) изоволюметрическое давление при различной степени наполнения сердца (синие стрелки). Синей дугой обозначена кривая изоволюметрических максимумов. Для упрощения на графике не показано пассивное давление покоящейся сердечной, развивающееся при пассивном растяжении (в соответствии с кривой растяжения покоя; рис. 26.7). Красные стрелки и пунктирная красная дуга иллюстрируют повышение изоволюметрического давления после введения адреналина или экстракта наперстянки в перфузационный раствор. Такое увеличение силы сокращений, независимое от начального растяжения, объема желудочеков и частоты сердечных сокращений, называют положительным инотропным эффектом или увеличением сократимости

Закон Лапласа

! Напряжение стенки, необходимое для достижения определенного давления в желудочке, зависит от объема наполнения.

Закон Лапласа описывает взаимосвязь между внутренним давлением, радиусом и напряжением стенок сферы. Он применим только к шарам, толщина стенок которых (d , см) по сравнению с радиусом (r , см) ничтожно мала. Лаплас обнаружил (рис. 26.5А), что когезионная сила шара (тангенциальное напряжение стенок K , $\text{Н} \cdot \text{см}^{-2}$) должна быть такой же, как и взрывная сила, которая заставляет два полушария разделиться (внутреннее давление P , единица $\text{Н} \cdot \text{см}^2$). Разрывное усилие составляет $P \times r^2 \times \pi$ (где $r^2 \times \pi$ — поперечное сечение полушария); когезионная сила может быть аппроксимирована выражением $K \times 2r \times \pi \times d$, если толщина стенок очень мала ($2r \times \pi \times d$, что примерно соответствует площади поперечного сечения стенки сердца). Если уравнять обе силы, то зависимость для P выражается уравнением:

$$P = K \cdot (2d/r).$$

Закон Лапласа гласит, что при удвоении радиуса (r) для развития равного давления (P) мышечная ткань сердца должна развивать в два раза большее напряжение (K). Итак, если сердце наполнено очень сильно (а клетки миокарда растянуты), то последние должны развить намного большую силу, чтобы достичь внутрижелудочкового давления, необходимого для выброса крови в аорту.

Закон Лапласа представляет лишь достаточно грубое приближение зависимости давления и напряжения стенок в настоящем сердце; во-первых, оба желудочка не являются шарами идеальной формы (левый желудочек скорее имеет форму эллипса); во-вторых, стенка достаточно толстая по сравнению с радиусом, и, в-третьих, клетки сердечной мышцы расположены не по кругу, а скорее по спирали. Тем не менее закон помогает нам лучше понять некоторые физиологические основы функционирования сердца. Он объясняет, например, почему во время фазы изгнания внутрижелудочковое давление повышается (рис. 25.5В; синяя кривая), в то время как тангенциальное напряжение стенок уменьшается (рис. 26.5В; красная кривая). Причи-

ной изменения давления является уменьшение радиуса (рис. 26.5Б). Толщина стенки также увеличивается во время фазы изгнания (рис. 26.5Б; *красная кривая*), что приводит к увеличению площади поперечного сечения, и, следовательно, к дальнейшему снижению напряжения стенок.

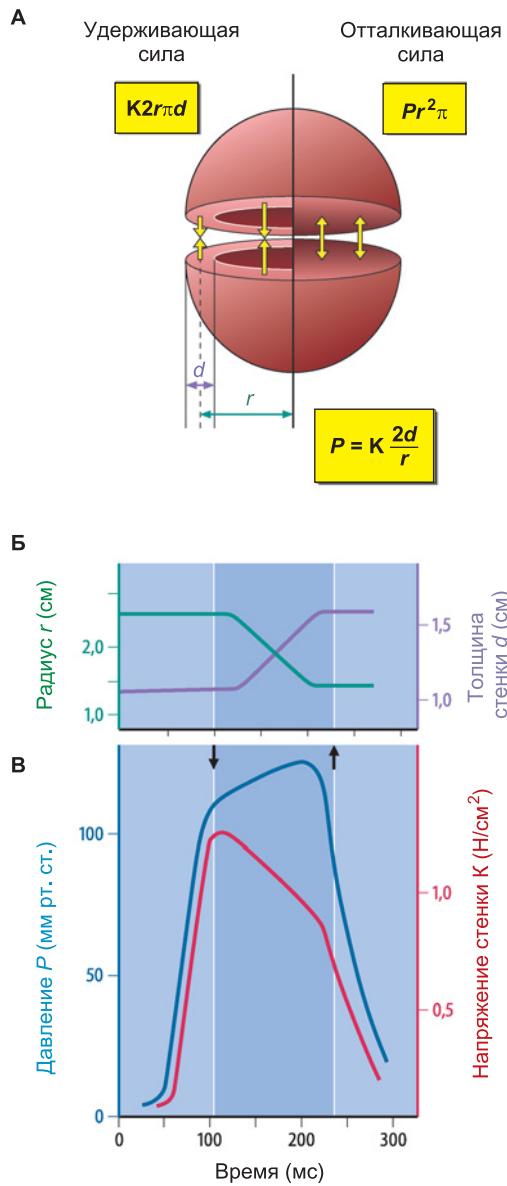


Рис. 26.5. Закон Лапласа. А. Вывод взаимосвязи между внутренним давлением (P) и тангенциальным напряжением стенок (K) шара. Внутреннее давление разводит оба полушария. Тангенциальное напряжение стенок определено как сила на 1 см^2 площади поперечного среза сердечной мышцы, проходящей по тангенсу; она соединяет оба полушария. Поскольку объединенная сила этой развитой силы должна сохраняться, можно уравнять обе силы ($K \cdot 2r \cdot \pi \cdot d = P \cdot r^2 \cdot \pi$). После преобразования получаем уравнение $P = K \cdot (2d/r)$. Б. Процесс изменения толщины стенки и радиуса левого желудочка во время систолы. В. Взаимосвязь между давлением в левом желудочке (синяя кривая) и напряжением стенок (красная кривая) во время систолы.

Таким образом, за счет закона Лапласа облегчается выброс крови во время систолы.

Взаимосвязь закона Лапласа и механизма Франка–Старлинга. Важнейшим выводом, который мы делаем из применения закона Лапласа к работе сердца, является то, что при усиленном наполнении желудочка необходимо большее напряжение стенок, чтобы выработать равное систолическое давление. Следовало бы ожидать, что при усиленном наполнении желудочек будет развивать значительно меньшее давление, чем при более слабом наполнении, если бы не механизм Франка–Старлинга, благодаря которому компенсируется потенциально фатальное последствие закона Лапласа и каждая отдельная клетка миокарда развивает большую силу при более сильном растяжении.

Дилатационная кардиомиопатия. Закон Лапласа демонстрирует фатальные последствия распространенного заболевания сердца — дилатационной кардиомиопатии (см. 26.1 и введение). При этом заболевании увеличивается радиус сердца при сохраняющейся или даже уменьшающейся толщине стенок, т. е. соотношение между толщиной стенок d и радиусом r уменьшается. Увеличение радиуса сердца в этом случае может лишь частично компенсироваться механизмом Франка–Старлинга. При дилатационной кардиомиопатии сердце в результате сильного увеличения диаметра желудочков больше неспособно развивать напряжение стенок, необходимое для изгнания достаточного количества крови. Вследствие этого насосная функция ослабляется, и развивается сердечная недостаточность (разд. 26.6).

26.1. Дилатационная кардиомиопатия

Определение. Дилатационной кардиомиопатией (ДКМ) называют нарушение сократимости, затрагивающее в основном левый желудочек и сопровождающееся увеличением объема сердца без утолщения сердечной стенки.

Причины и патогенез. Считается, что в 25–50% случаев причина возникновения ДКМ обусловлена наследственными факторами, однако в большинстве случаев дефектные гены еще не известны (идиопатическая ДКМ). В некоторых семьях пациентов с ДКМ недавно были обнаружены точечные мутации в гене тропонина C, которые сопровождаются сниженной чувствительностью комплекса тропонина к кальцию, т. е. в присутствии свободных ионов кальция внутри клетки сократительные белки развиваются меньшее усилие. Это приводит к тому, что во время систолы левый желудочек работает хуже, увеличиваются как конечный систолический, так и конечный диастолический объем. Предполагается, что хроническое растяжение левого желудочка приводит к ремоделированию кардиомиоцитов и соединительной ткани сердца, что, в конце концов,

проявляется в расширении сердца (дилатации). Усиливающееся расширение приводит к тому, что ослабляется насосная функция и, наконец, либо еще в детстве, либо уже у взрослых пациентов с описанной мутацией, развиваются симптомы сердечной недостаточности (см. 26.3).

Возникновение ДКМ может быть обусловлено мутациями других экспрессируемых в сердце генов, при вирусном миокардите или в результате длительной перегрузки левого желудочка, например при гипертонии, при дефектах сердечного клапана или при коронарной болезни сердца.

Диагностика. Диагноз ДКМ часто ставят на основании результатов эхокардиографии и последующего катетерного исследования сердца, а также магнитно-резонансной томографии (разд. 26.7).

Терапия. ДКМ служит достаточно частой причиной смерти. Методы каузального лечения до сих пор неизвестны.

Коротко

Механизм Франка–Старлинга и закон Лапласа

В соответствии с механизмом Франка–Старлинга максимальная сила, которую может развить изолированная сердечная мышца (например, тонкая папиллярная мышца) во время генерации ПД, зависит от ее предварительного растяжения. Чем сильнее растянута мышца, тем больше изометрическая сила. Механизм Франка–Старлинга основан на зависимости от растяжения повышении чувствительности сократительных белков к ионам кальция. В эксперименте на изолированном препарате сердца животного механизм Франка–Старлинга проявляется в повышении изоволюметрического давления при увеличении наполнения желудочек.

Закон Лапласа описывает взаимосвязь между внутренним давлением шара и напряжением его стенок: $P = K \cdot (2d/r)$, где P — внутрижелудочковое давление ($\text{Н}/\text{см}^2$), K — тангенциальное напряжение; d — толщина стенки сердца (см), а r — радиус левого желудочка (см). В соответствии с законом Лапласа при удвоении радиуса миокард должен развивать в два раза большее напряжение стенок, чтобы достичь равного давления.

26.3. Диаграмма работы сердца

Диаграмма работы левого желудочка

! Диаграмма, показывающая отношение давления и объема, отражает фазы сердечного цикла. Она применяется для того, чтобы характеризовать механизмы и энергетику работы сердца.

Диаграмма работы левого желудочка сердца человека представлена на **рис. 26.6**. Четыре ее сто-

роны соответствуют описанным на рис. 26.1 фазам сердечного цикла; четыре угловых точки (A–D) обозначают начало или конец фаз. С точки А начинается изоволюметрическое сокращение (фаза напряжения). Аортальный клапан аорты открывается в точке В, когда давление в желудочке превышает давление в аорте — начало фазы изгнания, которая завершается точкой С. Последняя точка находится на кривой соотношения конечного систолического давления и объема (см. ниже). Во время фазы изгнания давление в левом желудочке сначала повышается, а затем снова снижается. Этот период связан с распространением возбуждения в желудочке, сокращением кардиомиоцитов, эластичными свойствами аорты и сопротивлением сосудистого русла. Фаза расслабления начинается в точке С и заканчивается в точке D, а наполнение сердца во время диастолы происходит между точками D и A. Ближе к концу фазы наполнения, если давление в предсердии и желудочке уравнялось, происходит сокращение предсердия, что еще немного увеличивает объем желудочка. Эффект сокращения предсердия отмечен на диаграмме на **рис. 26.6** пунктирной линией (в точке А).

Кривая напряжения покоя. Механические свойства расслабленной сердечной мышцы во время диастолы описываются кривой, отражающей конечное диастолическое давление в зависимости от конечного диастолического объема (рис. 26.6). Поскольку эта кривая зависит от механических свойств невозбужденного миокарда желудочек, ее называют кривой напряжения покоя. Небольшой наклон линии в пределах физиологической нормы указывает, что некоторые изменения внутрижелудочкового давления обусловливают значительные изменения объема, т. е. увеличение объема

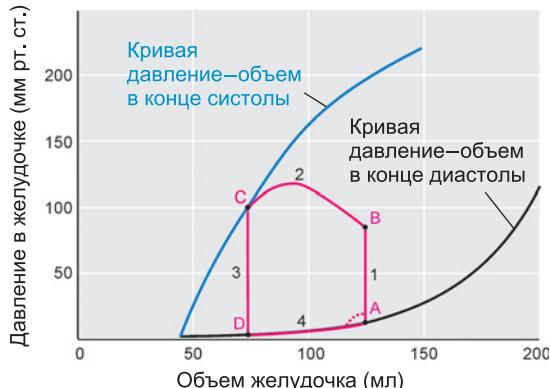


Рис. 26.6. Диаграмма давление—объем в левом желудочке. Фазы сердечного цикла обозначены цифрами 1–4. Точка А — начало фазы напряжения, конечное диастолическое давление и объем. Точка С — начало фазы расслабления, конечное систолическое давление и объем. Поскольку внутрижелудочковое давление в начале фазы изгнания продолжает увеличиваться, говорят не об изотоническом, а об ауксотоническом сокращении желудочка

при растяжении (соответствующее $\Delta V/\Delta P$) стенки желудочков во время диастолы очень велико. Наполнение желудочков в конце диастолы при физиологических условиях в основном определяется конечным диастолическим давлением. При сильном наполнении левого желудочка линия напряжения покоя поднимается все выше, а растяжимость снижается. В значительной степени это обусловлено эластичными свойствами филаментов титина в миокарде (разд. 6.1). Внеклеточный матрикс и перикард тоже вносят вклад в пассивные эластичные свойства сердца.

Фракция выброса. Площадь, ограниченная диаграммой в координатах давление–объем, соответствует работе, выполняемой сердцем (разд. 27.1). Благодаря точной регуляции коронарного кровотока и энергетического обмена миокарда кислородные затраты сердца приблизительно пропорциональны площади диаграммы работы. Из диаграммы работы можно рассчитать фракцию выброса — процентную долю объема желудочка, которая выбрасывается во время систолы ($[\text{Объем при сокращении}/\text{конечный диастолический объем}] \times 100$). В состояние покоя в норме фракция выброса составляет примерно 50–60% (70 мл/120 мл) и часто в значительной степени сокращается при сердечной недостаточности, в крайних случаях до 20–25%.

Роль пред- и постнагрузки, а также сократимости

! Насосная функция левого желудочка изолированного сердца зависит от трех параметров: преднагрузки, постнагрузки и сократимости.

Определения. Под **преднагрузкой** подразумевают напряжение стенок (сила на 1 см² поперечно-сечения мышцы), имеющееся в конце диастолы в желудочке; оно в основном зависит от конечного диастолического давления. **Постнагрузкой** называют напряжение стенок, возникающее в желудочке во время систолы; оно в основном зависит от давления в аорте. Повышение сократимости сердечной мышцы обозначает увеличение силы сокращения, происходящее независимо от начального растяжения и частоты сердечных сокращений. Оно может быть вызвано кардиотропными гормонами, такими как адреналин или норадреналин, а также положительно-инотропными (т. е. увеличивающими силу сокращений) фармацевтическими препаратами.

Чтобы лучше понять роль преднагрузки, постнагрузки и сократимости в физиологии и патофизиологии сердца, мы рассмотрим влияние этих параметров на диаграмму работы изолированного перфузируемого сердца, у которого преднагрузку, постнагрузку и сократимость левого желудочка можно изменять в условиях эксперимента (рис. 26.7). Давление в предсердии (преднагрузка)

регулируется расположением резервуара на более высоком или более низком уровне. Давление, против которого сердце должно выталкивать кровь (постнагрузка), можно отрегулировать, изменив высоту водного столба над аортой. Сократимость сердца может быть изменена при введении положительно-инотропных веществ (например, сердечных гликозидов или адреналина). Частоту сердечных сокращений можно сохранять постоянно, если разрушить синусовый узел и электрически стимулировать желудочек. В этих условиях (рис. 26.7) можно проанализировать функцию левой половины сердца независимо от функции кровообращения.

Преднагрузка. Сначала рассмотрим последствие увеличения преднагрузки. В этом случае желудочек наполняется сильнее (в соответствии с конечным диастолическим давлением) и сильнее опорожняется, так что в конце систолы достигается та же точка кривой давление–объем, как и до того

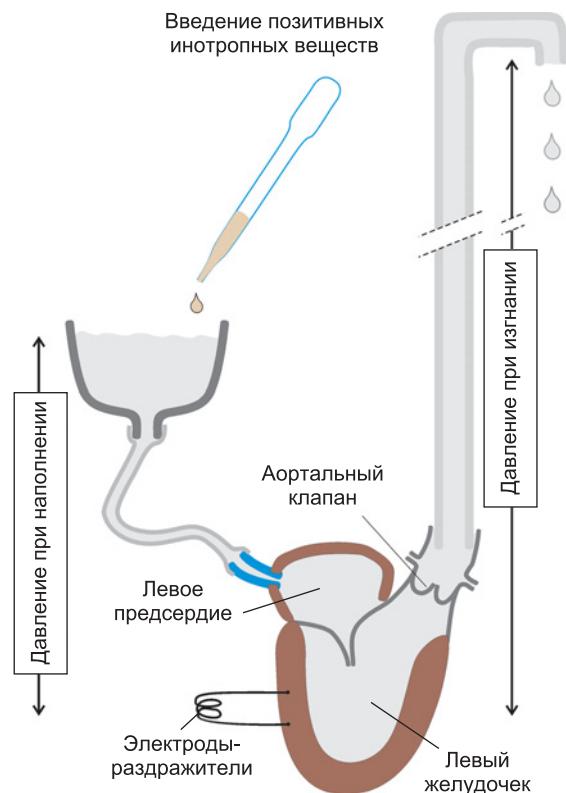


Рис. 26.7. Роль пред- и постнагрузки, а также сократимости в эксперименте на изолированном сердце. Вводимый через левое предсердие раствор оксигенируется, сердечная мышца снабжается кислородом через коронарные сосуды (усты в аорте). Сердце электрически раздражается с постоянной частотой. Преднагрузка, постнагрузка и сократимость могут изменяться независимо друг от друга: преднагрузка — путем подъема или опускания сосуда; постнагрузка — за счет увеличения или уменьшения водного столба, оказывающего давление на аортальный клапан, сократимость — введением в раствор веществ с положительным инотропным эффектом

(рис. 26.8А). Результатирующее увеличение фракции выброса основано на механизме Франка–Старлинга: при большем начальном растяжении сердечной мышцы сокращается сильнее.

Постнагрузка. При увеличении постнагрузки проявляется характерное изменение диаграммы

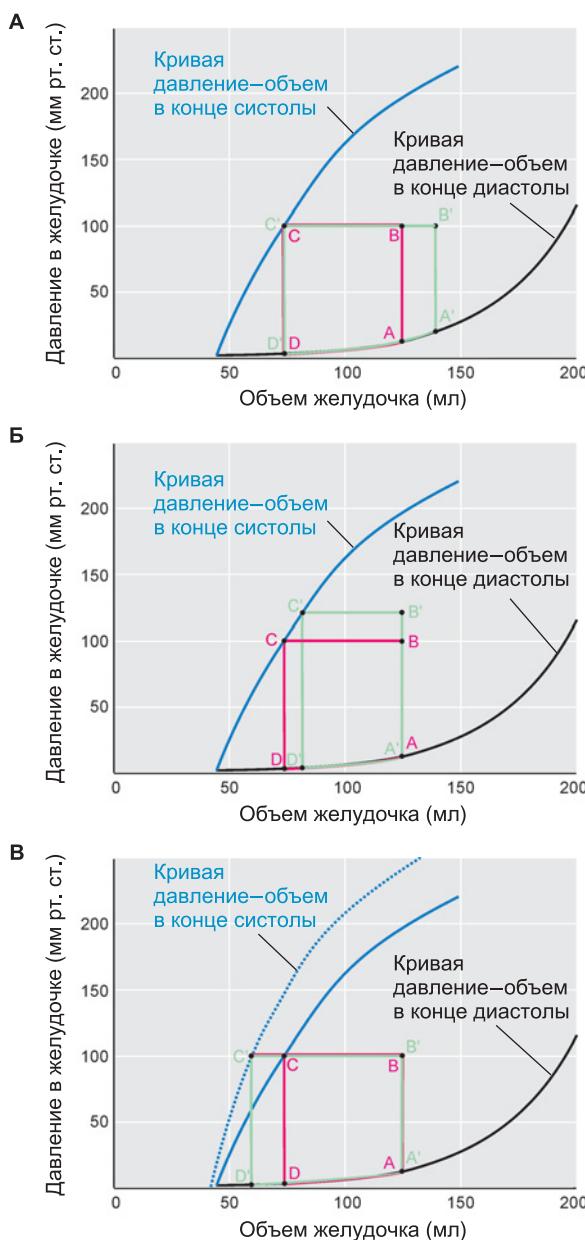


Рис. 26.8. Влияние пред- и постнагрузки, а также сократимости на диаграмму работы изолированного сердца. А. Изменение преднагрузки. Б. Изменение постнагрузки. В. Изменение сократимости; кривая конечного систолического давления—объема после введения положительно-инотропного вещества показана пунктиром. Диаграммы работы в контрольных условиях отмечены красным; диаграммы работы после изменения одного из параметров показаны зеленым. Поскольку постнагрузка формируется с помощью переливного сосуда (рис. 26.7), развиваемое давление остается примерно одинаковым во время фазы изгнания

работы. Очевидно, что при повышении давления в аорте аортальный клапан открывается позже и закрывается раньше (рис. 26.8А). Проведенные на изолированном сердце опыты показали, что при повышении постнагрузки точка диаграммы, в которой клапан аорты снова закрывается (точка С), сдвигается на кривой соотношения конечного систолического давления и объема (рис. 26.6 и рис. 26.8Б); она похожа на линию изоволюметрических максимумов (рис. 26.4Б). При увеличении постнагрузки в результате повышения давления выталкивается небольшой объем крови; из-за этого фракция выброса уменьшается (рис. 26.8Б).

Сократимость. Рассмотрим влияние увеличения сократительной способности сердечной мышцы. В изолированном препарате миокарда (рис. 26.2) повышение сократимости вызывает большее развитие силы при изометрическом сокращении и более сильное сокращение при изотоническом сокращении. В изолированном сердце (рис. 26.4Б) увеличение сократительной способности выражается в сдвиге вверх изоволюметрической кривой давление—объем, т. е. при равном начальном растяжении сердце развивает большее давление. На кривой соотношения конечного систолического давления и объема повышение сократительной способности тоже приводит к сдвигу вверх (рис. 26.8В). Вследствие этого конечный систолический объем уменьшается, а фракция выброса увеличивается.

Диаграмма работы левого желудочка в интактном сердце

! Насосная функция левого желудочка *in situ* зависит от давления в правом предсердии, артериального давления и активности симпатической нервной системы.

Эксперименты на изолированном сердце обладают преимуществом — позволяют варьировать пред- и постнагрузку, а также сократительную способность по отдельности. Однако в интактном организме сердце и кровеносная система связаны между собой, и в их регуляции принимает участие вегетативная нервная система. Это приводит к тому, что пред- и постнагрузка очень сильно зависят друг от друга и функциональная роль отдельных параметров не может быть определена экспериментально. Тем не менее при катетерном исследовании сердца и эхокардиографии можно с высокой точностью измерить давление и объем сердца у здорового или больного человека, а также в определенной степени регулировать пред- и постнагрузку. Такие исследования позволяют прийти к выводу, что преднагрузка, постнагрузка и сократимость в интактном организме отражаются на диаграмме работы так же, как и в изолированном сердце, если бы их можно было регулировать отдельно друг от друга. Гипоте-

тические последствия раздельного изменения преднагрузки, постнагрузки или сократимости в сердце человека представлены на **рис. 26.9**.

Центральное венозное давление. Сначала проанализируем, как изолированное изменение давления в правом предсердии отразилось бы на ди-

аграмме работы левого желудочка (рис. 26.9A). В сердечно-сосудистой системе давление в правом предсердии во время диастолы примерно равно давлению в полых венах рядом с сердцем (*v. cava superior* и *v. cava inferior*); это давление называется центральным венозным давлением (ЦВД). При повышении ЦВД наполнение правого желудочка увеличивается. Происходит увеличение объема правого желудочка и, следовательно, увеличение объема крови, проходящего через легкие (при условии, что частота сокращений сердца остается примерно одинаковой). Приток насыщенной кислородом крови в левую половину сердца увеличивается, и, следовательно, повышается давление в левом предсердии. Наконец, увеличиваются наполнение левого желудочка и объем левого предсердия (рис. 26.9A). В результате повышение ЦВД заставляет левую половину сердца перекачивать больший объем при том же давлении.

Артериальное давление. При повышении АД (постнагрузке), например при увеличении периферического сопротивления сосудов, аортальный клапан открывается позже и закрывается раньше (рис. 26.9Б). В организме при повышении постнагрузки точка, в которой аортальный клапан снова закрывается (точка С), смещается вдоль кривой, отражающей соотношение конечного систолического давления и объема. Вследствие этого фракция выброса сокращается. Таким образом, в ответ на высокое давление выталкивается незначительный объем крови.

Сократимость. При увеличении сократительной способности кривая соотношения конечного систолического давления и объема сдвигается вверх (рис. 26.9В, *пунктирная линия*). Если бы сократимость увеличивалась без изменения АД или ЦВД, то увеличивался бы ударный объем как левого, так и правого сердца; конечный диастолический объем, напротив, останется неизменным (рис. 26.8В). Однако в организме почти никогда не наблюдается отдельное увеличение сократительной способности: активация симпатической нервной системы повышает как сократимость, так и АД. В этом случае левый желудочек выталкивал бы примерно один и тот же объем крови под более высоким давлением; фракция выброса оставалась бы одинаковой (рис. 26.9В). Так происходит на начальной стадии артериальной гипертонии (см. 26.2 и разд. 29.5).

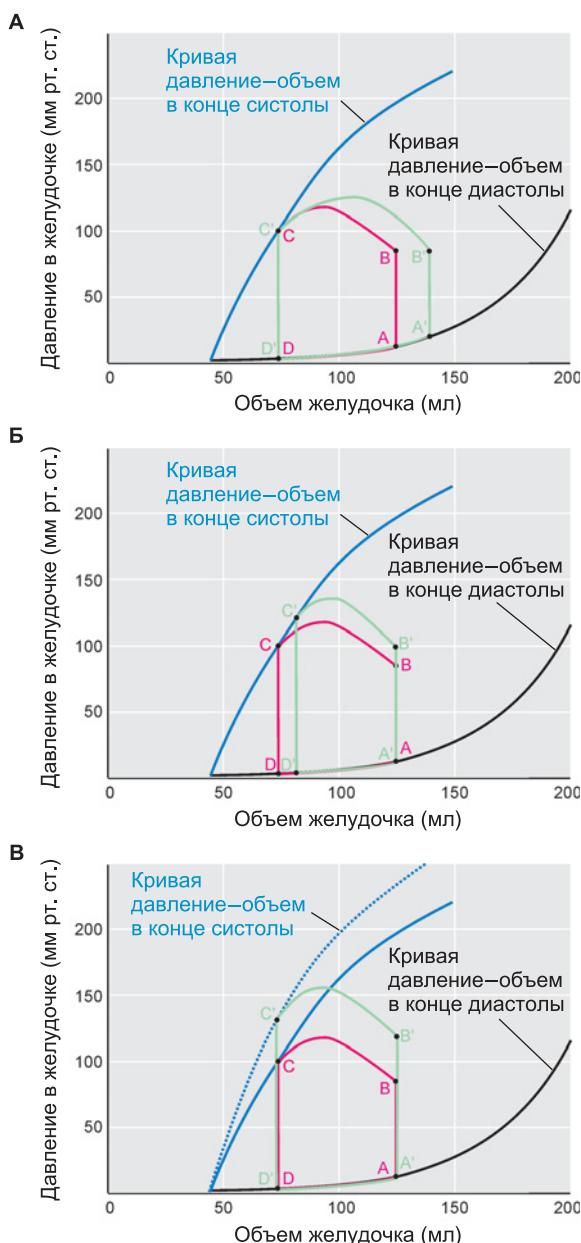


Рис. 26.9. Влияние пред- и постнагрузки, а также сократимости на диаграмму работы сердца *in situ*. Изменение диаграммы работы левого желудочка при изолированном изменении ЦВД (преднагрузка) (А), при изолированном изменении АД (постнагрузка) (Б), при одновременном изменении АД и сократительной способности (В). График, отражающий отношение конечного систолического давления и объема после увеличения сократимости, обозначен *пунктирной синей линией*. Диаграммы работы в контрольных условиях отмечены *красным*; после изменения параметров — *зеленым*. Влияние сокращения предсердия на диаграмму работы было опущено для упрощения (рис. 26.6)

Коротко

Диаграмма работы левого желудочка

Диаграмма, описывающая соотношение между давлением и объемом, отражает фазы сердечного цикла. Во время фазы напряжения происходит изоволюметрическое сокращение. Во время фазы изгнания давление желудочка сначала повышается, а затем снова падает. Во время фазы расслабления происходит

изоволюметрическое расслабление. Во время фазы наполнения давление в желудочке повышается весьма незначительно. Кривая напряжения покоя отражает механические свойства расслабленной сердечной мышцы. Растворимость стенки желудочка во время диастолы очень велика. Площадь диаграммы работы служит мерой работы сердца, выполняемой против давления и объема.

Потребление кислорода сердцем примерно пропорционально площади диаграммы работы. Фракцией выброса (*ejection fraction*, EF) называется часть объема желудочка, которая выталкивается во время систолы (EF = объем/объем в конце диастолы).

В опыте на изолированном сердце животного можно изменять преднагрузку, постнагрузку и сократимость независимо друг от друга. При увеличении преднагрузки конечное диастолическое наполнение повышается и под равным давлением выталкивается больший объем крови; фракция выброса возрастает. При повышении постнагрузки выталкивается меньший объем под более высоким давлением; фракция выброса уменьшается. При увеличении сократимости под одинаковым давлением выталкивается больший объем; желудочек опорожняется сильнее, хотя конечное диастолическое наполнение сохраняется неизменным; фракция выброса увеличивается.

Поскольку в интактном организме сердце неразрывно связано с кровеносной системой, то преднагрузка, постнагрузка и сократимость обоих желудочков влияют друг на друга. Можно представить, как будет выглядеть диаграмма работы при изменении этих параметров:

- при повышении ЦВД увеличивается конечное диастолическое наполнение левого желудочка, опосредуемое правым предсердием и малым кругом кровообращения. Это увеличение повышает ударный объем при равном давлении; фракция выброса тоже повышается;
- при изолированном повышении АД левый желудочек выталкивает меньший объем крови против более высокого давления; фракция выброса снижается;
- при одновременном повышении АД и сократимости (например, при активации симпатической нервной системы) левый желудочек выталкивает одинаковый объем крови под более высоким давлением, фракция выброса остается приблизительно одинаковой.

Взаимозависимость сердечной функции и венозного давления. В соответствии с механизмом Франка–Старлинга повышение ЦВД приводит к увеличению объема в обоих желудочках (рис. 26.9А) и, следовательно, к увеличению сердечного выброса. Отношение между ЦВД и минутный объем сердца (МОС) называют графиком сердечной функции (рис. 26.10А, красная линия). Однако сердечно-сосудистая система характеризуется зависи-

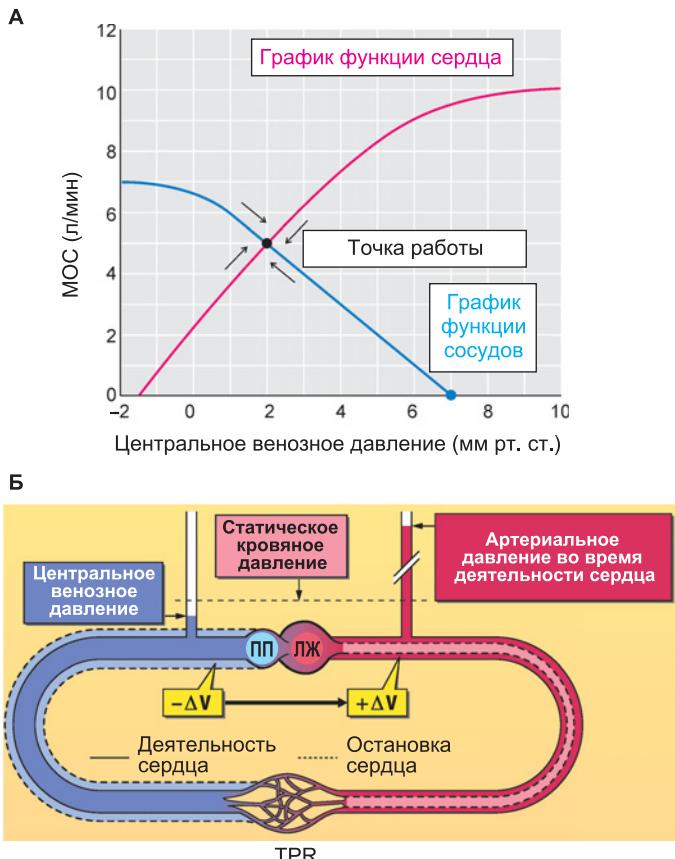


Рис. 26.10. Соотношение между МОС и ЦВД. А. Диаграмма зависимости функционирования сердца от состояния кровеносной системы. Красная кривая сердечной функции (красная) отражает зависимость МОС от ЦВД; кривая функции сосудов (синий) описывает зависимость ЦВД от МОС. Взаимосвязь сердечной функции и кровеносной системы сначала была изучена американцем Артуром К. Гайтоном и его сотрудниками на собаках, и изображение диаграммы сердечно-сосудистой системы основано на его работах. Точная форма и положение графика сердечной и сосудистой функции у человека неизвестны, поскольку по очевидным причинам невозможно провести аналогичное исследование на человеке. Однако с помощью диаграммы принципы графического анализа функции сердечно-сосудистой системы можно перенести на человека. Определение рабочей точки в диаграмме сердечно-сосудистой системы в принципе соответствует решению системы двух уравнений с двумя неизвестными. Б. Зависимость давления и объема в артериальной и венозной системах от работы сердца. ПП — правое предсердие; ЛЖ — левый желудочек

26.4. Взаимодействие сердца и кровеносной системы

Кривая сердечной функции и кривая функции сосудов

! Работа сердца зависит от давления в кровеносной системе (пред- и постнагрузки). Давление в кровеносной системе определяется насосной функцией.

мостью не только МОС от ЦВД, но и ЦВД от МОС. Увеличенная насосная функция сердца снижает ЦВД (рис. 26.10А, *синяя линия*). Это связано с тем, что сердце служит мотором, развивающим динамическое давление (рис. 26.10Б). Как описывается в гл. 28, среднее (статическое) давление при наполнении артерий и вен составляет примерно 7 мм рт. ст., т. е. при остановке сердца ($\text{МОС} = 0$) артериальное и венозное давление становится равным 7 мм рт. ст. (рис. 26.10А, *синяя точка*). Если же сердце перекачивает кровь по сосудистому руслу, то из системы низкого давления в артериальную систему переносится определенный объем (ΔV). За счет возникшего увеличения объема ($+\Delta V$) давление в артериях увеличивается до тех пор, пока на уровне среднего АД не установится равновесие между притоком и оттоком. Из-за изменения объема ЦВД снижается (рис. 26.10Б); из-за высокой эластичности венозной системы уменьшение объема ($-\Delta V$) приводит к снижению давления лишь до значения около 2 мм рт. ст. (рис. 26.10А, *черная точка*).

В интактной сердечно-сосудистой системе увеличение МОС вызывает снижение ЦВД. Это соотношение между МОС и ЦВД мы называем кривой сосудистой функции (рис. 26.10А, *синяя линия*). Такое название было выбрано потому, что кривая в значительной степени зависит от наполнения и сопротивления кровеносных сосудов (см. ниже). Чтобы облегчить графический анализ сердечной функции, в графике функции сосудов на ось ординат наносят независимые изменения (МОС), а на ось абсцисс – зависимые изменения (ЦВД). График функции сосудов уплощен с левой стороны, поскольку при отрицательном давлении вены, идущие к сердцу, спадаются все сильнее, что препятствует дальнейшему повышению МОС. Корректным отражением работы сердца может быть кривая как его функции, так и функции сосудов, хотя на первый взгляд кажется, будто они противоположны друг другу. Далее мы будем использовать эту кажущуюся парадоксальной взаимозависимость МОС и ЦВД, чтобы лучше понять функционирование сердечно-сосудистой системы.

Диаграмма зависимости функционирования сердца от состояния сосудистой системы

! Диаграмма зависимости функционирования сердца от состояния кровеносной системы используется для анализа сложного взаимодействия между центральным венозным давлением, периферическим сопротивлением сосудов, объемом крови, сократимостью и объемом сердца.

Рабочая точка сердца. Кривая сердечной функции и кривая функции сосудов пересекаются только в одной точке (рис. 26.10А); эта точка (A) обозначается как рабочая точка сердца. В нормальных физиологических условиях (в состоянии равновесия, если параметры не меняются) сердечно-сосудистая система всегда находится в этой точке и после каждого временного отклонения вновь возвращается в нее (*черные стрелки*). Изображение кривой сердечной функции и кривой функции сосудов в системе координат называется диаграммой сердечно-сосудистой системы. Она помогает понять, как функционирует сердечно-сосудистая система, если МОС, сократимость, периферическое сопротивление или объем крови изменяются, например при артериальной гипертонии, кровопотере, сердечной недостаточности или после инфаркта миокарда.

Изменение сократимости. В качестве первого примера проанализируем изменения в диаграмме сердечно-сосудистой системы, вызванные изменениями сократимости сердца. Резкое увеличение сократительной способности наблюдается, например, при введении фармакологических препаратов с положительным инотропным эффектом (сердечные гликозиды) или при активации симпатической нервной системы (стимуляция β -адренорецепторов в миокарде). Влияние симпатической нервной системы на частоту сердечных сокращений, резистивные сосуды и их объем здесь не учитывается. В результате увеличения сократимости кривая сердечной функции сдвигается вверх, рабочая точка – влево, МОС повышается, а ЦВД снижается (рис. 26.11А). Противоположный эффект оказывает снижение сократимости, что наблюдается, например, при определенных формах сердечной недостаточности или после инфаркта. В этом случае график сердечной функции сдвигается вниз; МОС уменьшается, а ЦВД повышается.

Изменение объема крови. В качестве следующего примера мы проанализируем изменения в диаграмме сердечно-сосудистой системы, вызванные изменениями объема циркулирующей крови. Если объем крови увеличивается (например, после переливания), то давление наполнения в венозной системе повышается, а кривая функции сосудов сдвигается вверх и вправо (рис. 26.11Б). В результате при любом МОС значение ЦВД повышается, а рабочая точка сдвигается вправо и вверх (от точки A к точке B). В целом переливание крови приводит к увеличению ЦВД и увеличению МОС. Противоположный эффект возникает после уменьшения объема крови, например в результате кровопотери, вызванной травмой или донорством. Кровопотеря приводит к смещению кривой функции сосудов и рабочей точки вниз (точка C), т. е. влечет за собой резкое уменьшение ЦВД и МОС.

Снижение МОС (и вместе с ним АД) рефлекторно приводит к активации симпатической системы (разд. 20.1); в результате увеличение частоты сердечных сокращений и положительно-инотропное действие адреналина возвращают МОС к нормальным значениям. Наибольшая часть объема

крови находится в венах (гл. 28). Сужение этих «емкостных сосудов», вызванное активацией симпатической системы, действует как «внутреннее переливание» и также сдвигает кривую сосудистой функции вправо. После очень сильной кровопотери своевременное переливание крови возвращает рабочую точку и МОС в пределы нормы. Если переливание осуществляется слишком поздно, то недостаточно снабжаемые кровью ткани необратимо повреждаются, а питающие их сосуды максимально расширяются. Это может привести к необратимому падению АД (геморрагическому шоку).

Изменение сопротивления кровеносных сосудов. В качестве последнего примера рассмотрим, как изменение общего периферического сопротивления (ОПС) влияет на диаграмму сердечно-сосудистой системы (рис. 26.11В). Если сердце больше не перекачивает кровь, то повышение ОПС незначительно изменит давление наполнения артерий и вен; таким образом, правая угловая точка кривой сосудистой функции не зависит от ОПС. Если же сердце перекачивает кровь по сосудистому руслу, то при увеличенном ОПС достаточно незначительного повышения насосной функции, чтобы

вызвать соответствующее изменение ЦВД (а также АД). При повышении ОПС кривая функции сосудов поворачивается против часовой стрелки вокруг правой угловой точки (рис. 26.11В). Рабочая точка сдвигается влево (рис. 26.11В, точка В). При снижении ОПС соответственно происходит разворот графика функции сосудов в противоположном направлении (по часовой стрелке, точка С).

Этот анализ показывает, что сократимость миокарда, объем крови, тонус вен и ОПС являются важнейшими регуляторами сердечно-сосудистой системы, и все эти параметры взаимосвязаны. Кроме того, от них зависят преднагрузка, постнагрузка и МОС. В качестве пятого важного регулятора можно назвать частоту сердечных сокращений, которая контролируется влиянием симпатической и парасимпатической систем на синусовый узел.

Изменения в сердечно-сосудистой системе при повышенной нагрузке

! При повышенной нагрузке меняются сократительная способность миокарда, венозный тонус, сопротивление артериол и частота сердечных сокращений.

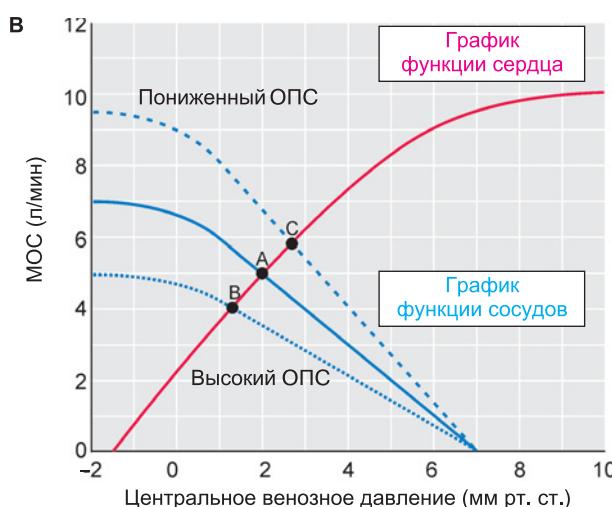
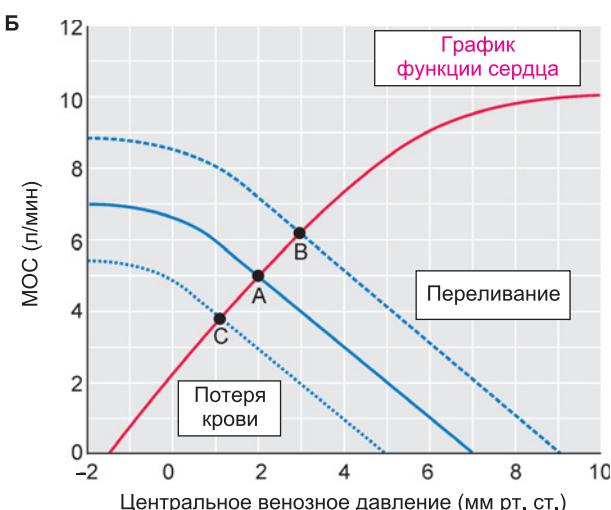
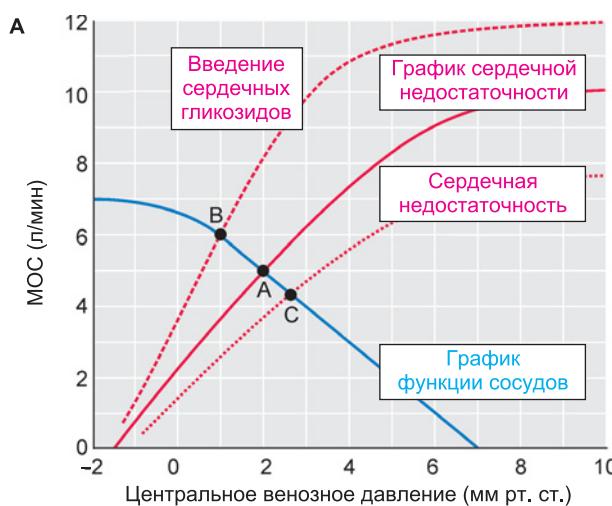


Рис. 26.11. Влияние сократимости миокарда, циркулирующего объема крови и абсолютного периферического сопротивления на диаграмму сердечно-сосудистой системы. **А.** Изменение сократимости миокарда после введения сердечных гликозидов или при сердечной недостаточности. **Б.** Изменение циркулирующего объема при переливании крови или кровопотере. **В.** Изменение общего периферического сопротивления при слабой или сильной активации симпатической системы или при изменении мышечной активности (метаболическая гиперемия; разд. 26.9). Кривые функции сосудов (синий) и сердечной функции (красный) в контрольных условиях отмечены сплошными линиями

При усиленной физической работе за счет активации симпатической системы пять вышеназванных параметров скоординированным образом изменяются и могут тем самым значительно увеличивать МОС; у молодых тренированных людей МОС может достигать 25 л/мин. Взаимодействие различных механизмов, способствующих увеличению МОС при физической нагрузке, представлено на рис. 26.12А. Чтобы облегчить понимание, на рисунке по отдельности представлены одновременные изменения тонуса емкостных сосудов, тонуса резистивных сосудов и сократительной способности миокарда. Во-первых, повышение венозного тонуса действует как внутреннее переливание, в результате чего кривая функции сосудов сдвигается вверх и вправо. Во-вторых, «метаболическое» расширение артериол (особенно в скелетной мускулатуре) приводит к повороту графика сосудистой функции по часовой стрелке, в-третьих, увеличение сократимости миокарда приводит к сдвигу кривой сердечной функции вверх. В результате, точка сердечной работы сдвигается в направлении слегка повышенного ЦВД (и следовательно, увеличенной

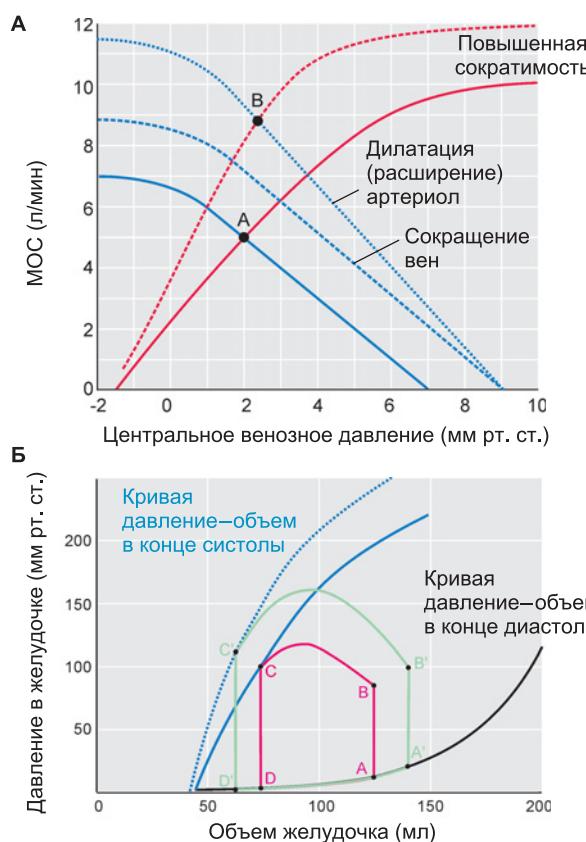


Рис. 26.12. Диаграмма сердечно-сосудистой системы и диаграмма работы сердца при повышенной нагрузке. А. Сдвиги кривых функции сердца и сосудов при физической нагрузке. Изменения, происходящие одновременно, представлены здесь последовательно. **Б.** Изменения в диаграмме работы сердца, обусловленные изменениями диаграммы сердечно-сосудистой системы под нагрузкой

преднагрузки) и значительно возросшего МОС. Поскольку МОС достаточно сильно увеличен, эти изменения сопровождаются повышением АД (и следовательно, постнагрузки).

Диаграмма работы сердца при нагрузке.

Описанные изменения параметров сердечно-сосудистой системы влияют на диаграмму работы левого желудочка следующим образом:

- при увеличении преднагрузки (вызванной усиленной насосной функцией правого желудочка) увеличивается наполнение левого желудочка во время диастолы;
- при увеличении постнагрузки аортальный клапан открывается позже;
- при увеличении сократимости аортальный клапан закрывается позже, фракция выброса увеличивается.

В целом площадь, ограниченная диаграммой работы сердца (рис. 26.12Б), значительно возрастает, что приводит к повышению работы, совершенной против давления и объема, и к увеличению потребления кислорода сердцем. Дальнейшее увеличение энергозатрат сердца связано с увеличением частоты сокращений. Если симпатическая система максимально активирована, то частота сокращений может достигать 190 мин⁻¹.

Коротко

Взаимодействие сердца и сосудистой системы

В организме пред- и постнагрузка, а также сократимость влияют друг на друга и регулируют МОС. Центральное венозное давление (ЦВД) приблизительно соответствует давлению в правом предсердии и определяет преднагрузку миокарда желудочков. Повышение ЦВД вызывает усиление насосной функции правого сердца и косвенно способствует усилию насосной функции левого сердца. При повышении ЦВД увеличивается МОС. Зависимость МОС от ЦВД отражается графиком сердечной функции. Насосная функция сердца, в свою очередь, влияет на давление в кровеносных сосудах. Если МОС увеличивается, то АД увеличивается, а ЦВД снижается. Зависимость ЦВД от МОС отражается на графике функции сосудов.

Если график сердечной функции и график функции сосудов представить в единой системе координат, мы получим диаграмму сердечно-сосудистой системы. С ее помощью можно проанализировать влияние объема крови, сократительной способности и общего периферического сопротивления (ОПС) на МОС и ЦВД. Важнейшие параметры, влияющие на сердечно-сосудистую систему, — сократимость сердечной мышцы, объем крови, тонус вен и ОПС (пред- и постнагрузка к ним не относятся). Еще одним важным регулятором является частота сердечных сокращений.

При физической нагрузке за счет активации симпатической нервной системы одновременно изменяются сократимость сердца, АД, ЦВД, венозный тонус

и ОПС. Увеличиваются площадь диаграммы работы и ударный объем. Увеличение ударного объема и одновременно частоты сердечных сокращений приводит к значительному росту МОС.

26.5. Регуляция силы сокращения сердца

Вещества, оказывающие положительный инотропный эффект

! Положительное инотропное действие гормонов и лекарств, как правило, связано с увеличением концентрации Ca^{2+} , высвобождаемого в цитозоль во время систолы.

Сердечные гликозиды. Некоторые фармакологические препараты вызывают увеличение сократимости сердечной мышцы, т. е. изменяют силу сокращения при постоянном исходном растяжении и стабильной частоте сокращений. Такое изменение силы сокращений называют положительным инотропным (увеличивающим силу) эффектом лекарств. Одним из примеров служит группа сердечных гликозидов или препараты наперстянки (первоначально были выделены из наперстянки (*Digitalis lanata*)).

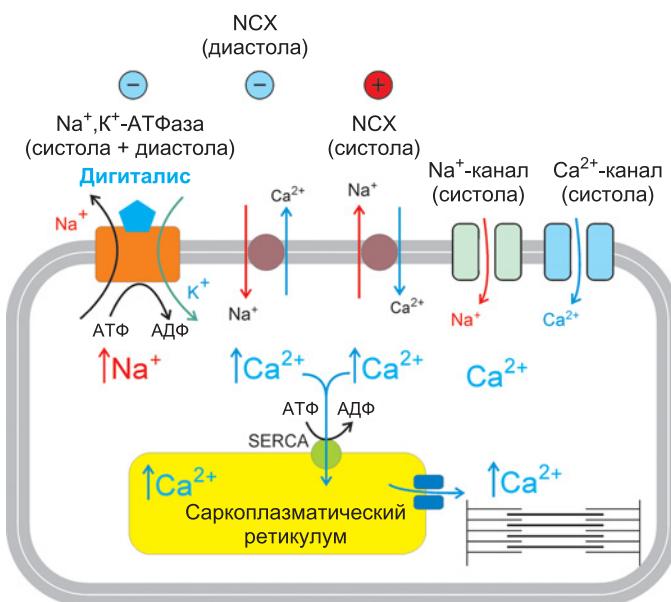


Рис. 26.13. Механизм действия препаратов наперстянки. При частичном торможении Na^+/K^+ -АТФазы внутриклеточная концентрация Na^+ возрастает до тех пор, пока поступление Na^+ не сравняется с его выведением. В результате повышения внутриклеточной концентрации Na^+ NCX во время систолы переносит в клетку больше Ca^{2+} , а во время диастолы выводит из клетки меньше Ca^{2+} , и происходит увеличение его внутриклеточной концентрации

перстянки, *Digitalis lanata*). Сердечные гликозиды ингибируют Na^+/K^+ -АТФазу (рис. 26.13, гл. 3) и увеличивают внутриклеточную концентрацию Na^+ . Увеличение концентрации внутриклеточного Na^+ изменяет баланс работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника (NCX) (разд. 25.1), так что во время систолы в клетки сердечной мышцы входит больше ионов кальция, а во время диастолы из клеток их выводится меньше (рис. 26.13). Возникает увеличение цитозольной концентрации кальция и усиливается транспорт Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум через саркоэндоплазматическую АТФазу Ca^{2+} (SERCA). Это влечет за собой усиление выброса Ca^{2+} через саркоплазматические кальциевые каналы (рианодиновые рецепторы, RyR) и увеличение силы сердечных сокращений. В итоге ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы приводит к увеличению активации сократительных белков во время систолы.

Адреналин и норадреналин. Положительный инотропный эффект симпатических медиаторов адреналина и норадреналина (или симпатомиметического препарата добутамина) также основан на увеличении цитозольной концентрации свободного Ca^{2+} и, следовательно, усиленного его транспорта в саркоплазматический ретикулум. Важнейший адренергический receptor в миокарде, β_1 -адренорецептор (разд. 20.2), обнаруживается в синусовом узле, АВ-узле, проводящей системе и рабочем миокарде. Активация β_1 -адренорецепторов в рабочем миокарде вызывает усиление сокращений и значительное увеличение энергозатрат. Кроме того, она приводит к возрастанию частоты сердечных сокращений (положительный хронотропный эффект) и ускорению проведения возбуждения между предсердиями и желудочками (положительный дромотропный эффект). Клеточные механизмы, обусловливающие реакцию клеток сердца на стимуляцию β_1 -адренорецепторов, подробнее описаны в разд. 25.1 и 25.2. Трансдукция сигнала прежде всего основана на опосредуемой G-белком активации аденилатциклазы и продукции внутриклеточного медиатора цАМФ.

Помимо β_1 -рецепторов, в сердце имеются α_1 -адренергические рецепторы. Их активация также приводит к положительному инотропному действию, которое выражено несколько слабее, чем опосредуемое β_1 -адренорецепторами. Внутриклеточные эффекты α_1 -рецепторов опосредуются фосфолипазой С (PLC) и внутриклеточными медиаторами инозитолтрифосфатом (IP_3) и диацилглицерином (DAG) (разд. 2.4). Некоторые другие медиаторы (например, эндотелин-1 и ангиотензин II) также вызывают активацию PLC, опосредованную G-белками (разд. 2.2). Функциональная роль рецепторов эндотелина-1 и ангиотензина II в сердце до сих пор не вполне ясна. Важно, что большинство рецепторов, связанных с G-белками, наряду со своими непосредственными эффектами на электрическую

активность или обмен веществ обладают многочисленными косвенными долговременными эффектами, которые реализуются на генном уровне. Они играют особенно важную роль при патологических состояниях, например в ремоделировании сердца при сердечной недостаточности (см. ниже).

Ca²⁺-зависимое увеличение силы сокращения. Большинство медиаторов или фармакологических препаратов, увеличивающих сократимость сердечной мышцы, действуют путем повышения внутриклеточной концентрации кальция во время систолы. Из-за этого во время диастолы происходит усиленный обратный захват Ca²⁺ в саркоплазматический ретикулум. Вследствие усиленной рециркуляции Ca²⁺ зависимое от Ca²⁺ увеличение силы сокращения сопровождается повышением энергетических затрат миокарда.

Ca²⁺-сенситизаторы. Некоторые фармакологические препараты влияют непосредственно на сократительные белки, продлевая время, в течение которого эти поперечные мостики (молекулы миозина) связаны с молекулами актина. Таким образом, увеличивается сила сокращения, развиваемая клетками миокарда при равной внутриклеточной концентрации Ca²⁺, т. е. чувствительность сократительных белков к Ca²⁺ повышается (аналогично описанному выше механизму Франка–Старлинга; *рис. 26.3Г*). Эти фармакологические препараты, называемые Ca²⁺-сенситизаторами, могут увеличивать эффективность работы сердца. Они часто используются при лечении острой сердечной недостаточности.

Протоны и фосфат-ионы. На сократительные белки и, следовательно, на сократимость клеток сердечной мышцы влияют и другие ионы. Снижение внутриклеточного pH или увеличение концен-

трации фосфат-ионов, к примеру, снижает сократимость миокарда.

Гормоны щитовидной железы. Трийодтиронин (T₃) увеличивает силу сокращения сердца, повышая в сердечной мышце уровень экспрессии изоформы V1 миозина, которая обладает более высокой АТФазной активностью. Кроме того, T₃ вызывает усиленную экспрессию β-адренорецепторов в сердце, в т. ч. в синусовом узле. При гипертирозе происходит повышение частоты сердечных сокращений, увеличение МОС и амплитуды АД.

Зависимость силы сокращения от частоты сердечных сокращений

! По мере увеличения частоты сердечных сокращений увеличивается сила сокращения миокарда. Стимулирующим фактором служит увеличение внутриклеточной концентрации Na⁺ и Ca²⁺.

Влияние увеличения частоты сокращений на клетки. Повышение частоты сердечных сокращений оказывает большое влияние на электрическую и механическую активность клеток миокарда. Это можно продемонстрировать в опытах на животных, электрически стимулируя изолированные препараты сердечной мышцы с различными частотами (в присутствии блокаторов α- и β-адренорецепторов). Показано, что при более высоких частотах стимуляции ПД становятся короче; этот эффект сопровождается сложной кинетикой проводимости потенциалзависимых калиевых каналов. Еще заметнее становится увеличение силы изометрического сокращения при увеличении частоты раздражения (*рис. 26.14А*). Стоит отметить, что при внезапном повышении частоты раздражения от 0,5 до 1,5 Гц

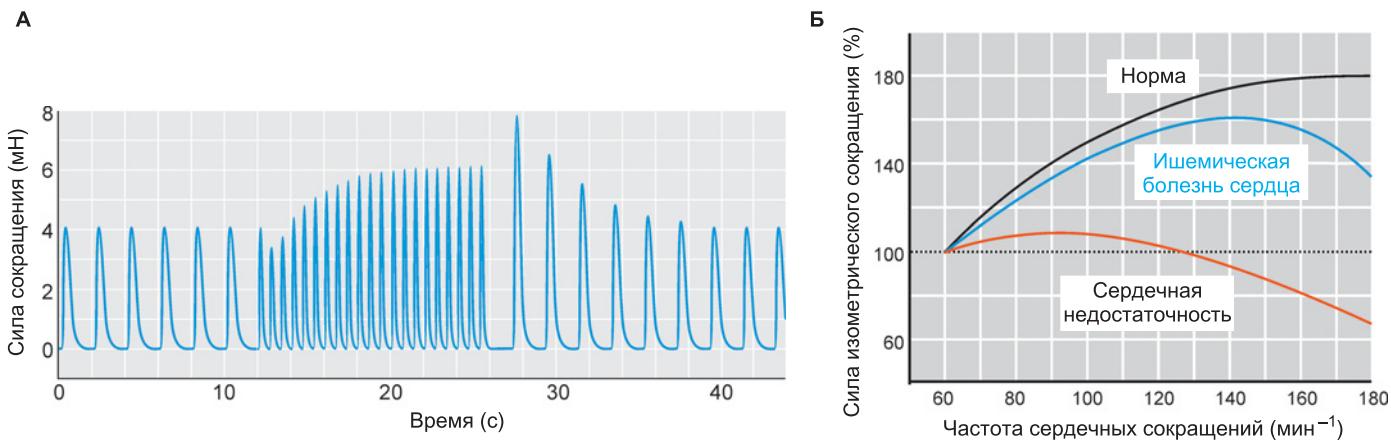


Рис. 26.14. Зависимость силы сокращения от частоты сердечных сокращений. А. Временной ход изменения силы изометрического сокращения изолированного препарата миокарда (из эксплантата человеческого сердца) после изменения частоты стимуляции с 0,5 до 1,5 Гц. Б. Частотная зависимость силы сокращения изолированных препаратов миокарда из эксплантированного сердца; препараты здорового сердца (черная линия); препараты сердца с ишемической болезнью (синяя линия); препараты сердца в конечной стадии сердечной недостаточности (красная линия)

сила сокращения постепенно растет и спустя несколько секунд достигает нового равновесного состояния. Феномен называют **эффектом лестницы** (положительной лестницы). При снижении частоты раздражения сила изометрического сокращения сначала значительно увеличивается, а затем постепенно снижается (отрицательная лестница).

Положительная частотная инотропия. Молекулярный механизм, лежащий в основе эффекта лестницы, аналогичен механизму действия сердечных гликозидов. При более высокой частоте следования ПД в клетку сердечной мышцы попадает больше ионов Na^+ . Это приводит к увеличению входа ионов Ca^{2+} и уменьшению их выведения через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник; в результате во время систолы происходит усиленный выброс Ca^{2+} из СР, обусловленный интенсивным обратным захватом Ca^{2+} в СР во время диастолы, и развивается более сильное сокращение. Временной ход «лестницы» отражает временной ход внутриклеточного накопления Na^+ и Ca^{2+} . Такой внутренний механизм, встроенный в каждую клетку миокарда, называется положительной частотной инотропией. Частотная зависимость силы изометрического сокращения в препарате сердечной мышцы человека в равновесии (т. е. в конце «лестницы») представлена на рис. 26.14Б (черная кривая). Сила сокращения постепенно увеличивается при повышении частоты сердечных сокращений.

Влияние частоты сокращений на МОС. Положительная частотная инотропия способствует увеличению силы сокращения каждой клетки миокарда при повышении частоты сокращений. Давление в желудочке (dV/dt) повышается быстрее, а ударный объем при сокращении становится больше. В конечном счете МОС увеличивается при повышении частоты сердечных сокращений. Препараты, полученные из сердец доноров с ишемической болезнью сердца, сокращаются не так сильно, а сила их сокращения снижается при частотах выше 140 мин^{-1} (рис. 26.14Б, синяя кривая). В препаратах пациентов с тяжелой формой сердечной недостаточности (рис. 26.14Б, красная кривая) при повышающейся частоте стимуляции почти не наблюдается увеличения силы сокращений; при частотах выше 120 мин^{-1} сила сокращения даже снижается (**отрицательная частотная инотропия**). У пациентов с сердечной недостаточностью это проявляется в том, что МОС при увеличении частоты сокращений лишь незначительно увеличивается или даже снижается.

Влияние симпатической нервной системы. При активации симпатической нервной системы включается несколько механизмов: положительный инотропный эффект адреналина и норадреналина, ускорение расслабления и увеличение частоты сокращений (разд. 25.2), а также (зависящая от них) положительная частотная инотропия.

Совокупность этих эффектов в здоровом сердце приводит к сильному увеличению МОС при возросшей частоте сокращений. У здорового человека рост частоты сокращений примерно до 190 мин^{-1} при участии симпатической нервной системы даже сопровождается непропорциональным увеличением МОС. Если же снабжение сердца кислородом снижено, например при прогрессирующей ишемической болезни сердца, то МОС снова снижается при высокой частоте сокращений. В таком случае сильная активация симпатической нервной системы оказывается контрпродуктивной, в частности в связи с сопутствующим увеличением энергетических затрат миокарда. При высокой степени сердечной недостаточности наблюдается снижение силы сокращения клеток миокарда и МОС по мере увеличения частоты сокращений сердца. С помощью препаратов, блокирующих β -адренорецепторы в синусовом узле и в проводящей системе (а также в желудочках), можно добиться того, чтобы при физическом или эмоциональном стрессе не достигалась высокая, энергетически невыгодная частота сердечных сокращений.

Механосенсорные механизмы обратной связи

! В сердце есть различные сенсоры объема и давления, обеспечивающие отрицательную обратную связь.

Как было указано выше, насосная функция сердца зависит от объема перекачиваемой крови; увеличение объема крови приводит к росту пред- и постнагрузки. Однако в сердце расположены **механосенсоры**, способные измерять уровень пред- и постнагрузки или объем крови и затем корректировать эти значения с помощью гуморальных или нейронных механизмов.

Сенсоры объема в предсердиях. В кардиомиоцитах предсердий происходит синтез и накопление в везикулах натрийуретических пептидов ANP (*atrial natriuretic peptide*) и BNP (*brain natriuretic peptide*). При растяжении предсердий миоциты высвобождают эти пептиды, те попадают в кровяное русло и по кровотоку достигают почек, где способствуют увеличению объема выделяемой мочи и усилению экскреции Na^+ (разд. 28.7). При сердечной недостаточности ЦВД повышается. В результате предсердия растягиваются сильнее, и происходит интенсивное выделение ANP и BNP. Повышение уровня BNP в плазме крови служит важным показателем степени сердечной недостаточности.

Сенсоры давления в предсердиях. В обоих предсердиях и подходящих к ним венах есть специальные сенсоры, реагирующие на изменение (нижнего) артериального или венозного давления — сенсоры нижнего давления. Они представляют собой

свободные окончания афферентных миелинизированных нервов, которые объединяются с блуждающим нервом и вместе с ним идут к ядру одиночного пути (*nucleus tractus solitarius*, NTS), расположенному в продолговатом мозге (разд. 20.6). Существует два типа рецепторов:

- **рекцепторы А-типа** прежде всего находятся в правом предсердии и во время сокращения предсердия вызывают в афферентном нерве генерацию ПД; они функционируют в качестве сенсоров напряжения стенок; их функция все еще не выяснена;
- **рекцепторы В-типа** преимущественно расположены в полых венах и активируются при повышении ЦВД в результате растяжения сосудов.

Поскольку ЦВД повышается при увеличении объема крови, рецепторы В-типа у здорового человека действуют как сенсоры, определяющие объем. Активация рецепторов В-типа рефлекторно приводит к:

- увеличению частоты сердечных сокращений;
- снижению тонуса почечных артериол;
- торможению выброса АДГ (разд. 28.10).

Все три эффекта обусловлены механизмом отрицательной обратной связи: тахикардия, расширение почечных артериол и снижение уровня АДГ приводят к усилинию выработки мочи и, следовательно, к уменьшению объема крови.

Сенсоры растяжения в левом желудочке. В левом желудочке тоже существуют специальные рецепторы растяжения, которые активируются во время систолы. Окончания миелинизированных волокон, вероятно, служат сенсорами напряжения стенок и сообщают о любых изменениях сократимости в продолговатый мозг. Возможно, здесь также задействован механизм отрицательной обратной связи: при увеличении скорости и силы сокращений рефлекторно развивается брадикардия и снижается общее периферическое сопротивление, что предотвращает чрезмерное напряжение стенок желудочка.

Механоэлектрическая обратная связь. Существует и прямое влияние механического напряжения или изменения формы клеток миокарда на их электрическую активность. Этот феномен называется механоэлектрической обратной связью (MEF). При относительно сильном растяжении или изменении формы клеток открываются два типа ионных каналов: неселективные каналы катионов, активируемые растяжением (*stretch-activated cation channels*, SAC), и калиевые каналы, активируемые растяжением (*stretch-activated K⁺-channels*, SAK). Структура SAC и SAK еще не выяснена окончательно. Поскольку наиболее сильное растяжение клеток сердечной мышцы происходит в конце диастолы, MEF, вероятно, препятствует чрезмерному диастолическому наполнению. SAC проявляют селективность к ионам Na⁺ и Ca²⁺; при поступлении

Na⁺ и Ca²⁺ внутрь клетки, так же как и при положительной частотной инотропии (см. выше), сила сокращения увеличивается. Это приводит к тому, что желудочек опорожняется сильнее, а ЦВД постепенно снижается. Одновременное раскрытие калиевых каналов, вероятно, препятствует слишком сильной деполяризации клеток сердечной мышцы из-за раскрытия SAC, что может привести к возникновению экстрасистол.

Периферические сенсоры высокого давления на периферии. Рецепторы давления в аорте и каротидном синусе (разд. 28.9) реагируют на местное АД и соответственно подвергаются влиянию МОС. Их интенсивная стимуляция тормозит сердечно-сосудистые эффеरенты симпатической нервной системы и снижает МОС (за счет снижения сократимости миокарда и частоты сердечных сокращений). Все это опосредовано механизмом отрицательной обратной связи. Рецепторы давления в афферентных артериолах почек также косвенно измеряют МОС и при изменении давления запускают механизм отрицательной обратной связи путем активации или торможения продукции ренина. Несмотря на то что регуляция АД, как правило, имеет приоритет над регуляцией объема крови, оба вида регуляции связаны между собой влиянием МОС и объема крови на АД. В этом отношении периферические рецепторы давления участвуют в регуляции как МОС, так и циркулирующего объема крови.

Коротко

Регуляция силы сердечных сокращений

Некоторые гормоны и лекарства вызывают изменение силы сокращений сердечной мышцы независимо от предварительного растяжения и частоты стимуляции. Такое изменение сократимости называют **положительным инотропным эффектом**. Примером может служить группа **сердечных гликозидов** — специфических блокаторов электротогенного Na⁺-K⁺-насоса (Na⁺-K⁺-АТФаза). При ингибировании Na⁺-K⁺-АТФазы сначала происходит увеличение внутриклеточной концентрации свободного Na⁺, а затем усиленный обратный захват Ca²⁺ клеткой миокарда. В итоге ионные сдвиги приводят к усиленному выбросу Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума (СР) во время систолы и к увеличению силы сокращения.

Адреналин и **норадреналин** также обладают положительным инотропным эффектом. После связывания этих гормонов с β-адренорецепторами происходит активация протеинкиназы А, опосредуемая G-белками и внутриклеточным медиатором ЦАМФ. Активация ПКА приводит к фосфорилированию многочисленных белков в клетке миокарда и изменению их функций. В конце сигнального каскада помимо прочего происходит увеличение входа Ca²⁺ через потенциалзависимые кальциевые каналы и ускорение обратного захвата Ca²⁺ в СР. Таким

образом, сокращение клеток сердечной мышцы усиливается, а время этого процесса сокращается.

Увеличение частоты сокращений также приводит к увеличению их силы (положительная частотная инотропия). Повышенная частота ПД приводит к усилению входа ионов Na^+ и Ca^{2+} в клетку миокарда, а затем к увеличению выброса Ca^{2+} во время систолы, обусловленному интенсивным захватом Ca^{2+} в СР.

Сила сокращения миокарда регулируется и **механосенсорными механизмами обратной связи**. К ним относятся нейронные сенсоры объема и давления в предсердиях и в левом желудочке, зависящие от растяжения выделение натрийуретических пептидов кардиомиоцитами предсердий и механоэлектрическая обратная связь.

26.6. Сердечная недостаточность

Причины сердечной недостаточности

! Сердечная недостаточность является общим проявлением многочисленных заболеваний сердца. Она характеризуется либо недостаточным опорожнением (систолическое нарушение насосной функции), либо недостаточным наполнением желудочка (диастолическое нарушение насосной функции).

Определение. Сердечная недостаточность — клинический синдром, возникающий, когда сердце при нагрузке оказывается не в состоянии выбрасывать объем крови, необходимый для поддержания обмена веществ.

Причины. Снижение МОС основывается на двух патофизиологических механизмах:

- **функциональном нарушении систолы** (нарушена сократимость и/или определенный порядок протекания фазы изгнания) или
- **функциональном нарушении диастолы** (фаза наполнения не проходит нормально).

Наиболее распространенными причинами сердечной недостаточности на базе систолической дисфункции являются продолжительная перегрузка давлением (гипертония; см. 26.2) или ухудшение снабжения сердца кислородом (ишемическая болезнь сердца). Систолическая дисфункция может развиться в результате нарушений сердечного ритма, заболеваний миокарда (миокардит), дефектов клапанов сердца (митральная недостаточность) или инфаркта. Диастолическая дисфункция в ряде случаев возникает из-за сниженной эластичности сердечной мышцы вследствие гипертрофии или фиброза, из-за нарушений расслабления в результате ишемии или митрального стеноза. Сердечная недостаточность, таким образом, является не заболеванием в более узком смысле слова, а скорее синдромом, который может быть вызван многочис-

ленными механизмами. Однако симптомы различных форм сердечной недостаточности очень похожи (см. 26.2).

26.2. Сердечная недостаточность

Причины. Клинически патофизиологические последствия сердечной недостаточности можно разделить на две группы:

- последствия слабости левого сердца и следующий за этим застой в малом круге кровообращения;
- последствия слабости правого сердца и возникающий из-за этого застой в большом круге кровообращения.

Однако в большинстве случаев хроническое перенапряжение левого желудочка приводит к перенапряжению правого желудочка и, таким образом, к так называемой глобальной сердечной недостаточности. Клинические симптомы сердечной недостаточности большей частью объясняются ухудшения насосной функции сердца и последующей активацией нейроэндокринных компенсаторных механизмов.

Диспное (одышка). Диспное — это затрудненность дыхания, которую невозможно устраниТЬ путем его учащения. Вероятно, оно частично обусловлено как повышенным P_{CO_2} в продолговатом мозге, так и застоем в малом круге кровообращения. Ослабленная насосная функция левого желудочка приводит к повышению давления в левом предсердии и легочных венах. Происходит интенсивная фильтрация плазмы крови из легочных капилляров в легочное межклеточное пространство (разд. 28.4), а такое перераспределение жидкости приводит к снижению эластичности. Затем увеличивается механическая работа при дыхании, что и вызывает ощущение одышки. При острой недостаточности левого предсердия может развиться отек легких, в связи с чем жидкость поступает в альвеолы и сильно ухудшается газообмен.

Периферические отеки. Периферические отеки возникают из-за недостаточности правого предсердия и последующего застоя в большом круге кровообращения. Давление внутри вен, венул, а затем и в капиллярах повышается, и происходит выход жидкости в межклеточное пространство. Из-за гидростатического давления отеки формируются в нижних областях организма, прежде всего в нижних конечностях. В горизонтальном положении, например, во время ночного сна, из-за застое отеки могут формироваться и в области головы, например в глазных венах.

Ниттурия. Во время дневной активности АД выше, чем во время ночного сна, а МОС ниже. По этой причине при умеренной сердечной недостаточности отеки, сформировавшиеся днем, исчезают за время сна. В течение ночи происходит усиленная продукция мочи, которая превышает емкость мочевого пузыря (разд. 20.7).

Холодные конечности. Увеличение тонуса симпатического нерва приводит к централизации кровообращения, что, в частности, выражается в снижении кровоснабжения рук, ног, носа и ушей. Поскольку местная теплоотдача превышает поступление тепла с кровью, происходит охлаждение конечностей.

Мышечная слабость, недостаток концентрации. При выраженной сердечной недостаточности снижение скорости сердечных сокращений приводит к ухудшению кровоснабжения большинства органов и, следовательно, в долгосрочной перспективе происходит их гистологическое ремоделирование и ограничение функции. Часто наблюдаются слабость скелетной мускулатуры и сниженная церебральная активность.

Компенсаторные механизмы

! При сердечной недостаточности активируются симпатическая система и ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Активация симпатической системы и РААС. При сердечной недостаточности в первую очередь снижается МОС. Это приводит к падению АД, однако одновременно активируются механические и нейроэндокринные компенсаторные процессы, направленные на поддержание АД и МОС. Среди важнейших механизмов компенсации — активация симпатической системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Тахикардия, вызванная рефлекторной активацией симпатической системы, может способствовать поддержанию МОС, если сердце еще не имеет хронических повреждений.

Диаграмма сердечно-сосудистой системы помогает понять сложные процессы адаптации, вызванные сердечной недостаточностью (рис. 26.15). Наиболее простым примером служит снижение развивающего давления в левом желудочке вследствие инфаркта или прогрессирующей ишемической болезни сердца: МОС уменьшается, кривая сердечной функции сдвигается вниз (рис. 26.15А), а рабочая точка смещается из точки А в точку В. Дальнейшее снижение АД сначала приводит к активации симпатической системы, опосредованной барорецепторами (разд. 28.9), и к сужению емкостных сосудов в системе низкого давления (вены и венулы; разд. 28.3). Это действует как внутреннее переливание, т. е. в артериальном сегменте кровеносной системы появляется больший объем крови. Снижение МОС в среднесрочной перспективе приводит к активации РААС (разд. 28.10) и впоследствии к увеличению продукции АДГ. В результате усиленная резорбция жидкости в почках способствует увеличению объема циркулирующей крови.

Повышение ЦВД. Оба механизма, **сужение вен и задержка жидкости**, смещают кривую функции сосудов вправо и вверх (рис. 26.15А); рабочая точка сердца сдвигается в направлении более высоких значений ЦВД (точка В'). Это приводит к тому, что (по механизму Франка-Старлинга) МОС снижается до значений, близких к норме. Ценой поддержания МОС, таким образом, является повышение ЦВД. Вызванное этим усиление насосной функции правого сердца ведет к повышению давления в левом сердце (что усугубляется из-за ослабления насосной функции левого желудочка). Сниженная сократимость и увеличение преднагрузки приводят к уменьшению фракции выброса в левом сердце с недостаточностью (рис. 26.15Б). Длительное по-

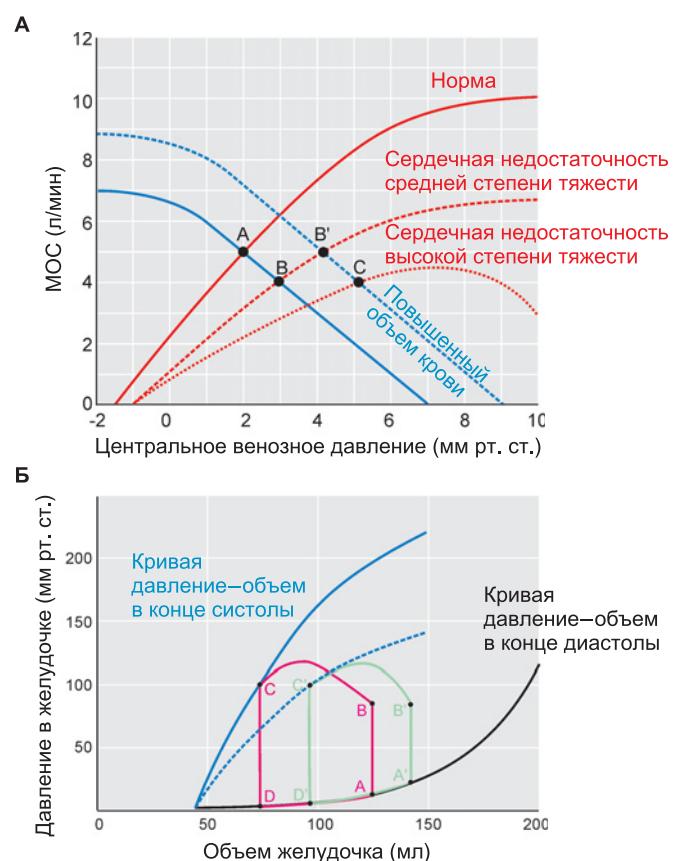


Рис. 26.15. Изменения в диаграмме сердечно-сосудистой системы и графике работы сердца при сердечной недостаточности. **А.** Диаграмма сердечно-сосудистой системы. Непрерывные линии соответствуют здоровому сердцу; пунктирные — сердцу с умеренной сердечной недостаточностью; точечный пунктир — сердцу с высокой степенью недостаточности. **Б.** Диаграмма работы сердца: нормальное сердце (красная линия), сердце с недостаточностью при систолической дисфункции (зеленая линия). При сердечной недостаточности график соотношения конечного систолического давления и объема сдвигается вниз (синяя пунктирная линия) в связи со снижением сократимости, наполнение в конце диастолы увеличивается, ударный объем незначительно снижается, а фракция выброса сильно уменьшается

вышение давления в левом и правом сердце может способствовать развитию отеков легких в малом круге кровообращения и формированию периферических отеков в большом круге кровообращения (в частности, в конечностях).

При ярко выраженной сердечной недостаточности кривая сердечной функции сильнее смещается вниз (*точечный пункттир*, рис. 26.15А) (при очень высоком ЦВД она опускается вниз еще сильнее). Рабочая точка сердца с высокой степенью недостаточности сдвигается вниз и вправо (точка С). В этом случае МОС не может поддерживаться путем задержки жидкости. В результате наблюдаются постоянная сильная симпатическая активация и повышенный уровень адреналина, норадреналина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина и натрийуретических пептидов ANP и BNP.

Ремоделирование

! При сердечной недостаточности в клетках сердца происходит изменение экспрессии генов, которое частично является адаптивным, но, как правило, приводит к неблагоприятным последствиям. Эта структурная и функциональная перестройка называется ремоделированием.

Изменения экспрессии генов. При выраженной сердечной недостаточности концентрация адреналина, норадреналина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина и натрийуретических пептидов ANP и BNP в плазме повышается. Эти гормоны и пептиды, циркулирующие в крови, вызывают долгосрочное изменение экспрессии многочисленных генов в сердце. Изменения в экспрессии генов приводят к структурной и функциональной перестройке сердца (ремоделированию). Самые заметные и наиболее изученные в настоящее время изменения при хронической недостаточности сердца — снижение числа β_1 -адренорецепторов на мембране клеток миокарда и уменьшение числа молекул Ca^{2+} -АТФазы в саркоплазматическом ретикулуме; эти изменения имеют энергосберегающий эффект, однако в значительной степени снижают максимальную проводимость сердца. Анализ экспрессии генов показывает, что при ремоделировании происходит повторная экспрессия эмбриональных изоформ белков, что может привести к дальнейшему снижению сократимости. В результате ремоделирования зачастую увеличивается объем левого желудочка; увеличивается размер и изменяется молекулярный состав межклеточного вещества.

Дилатационная кардиомиопатия. У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью ремоделирование приводит к дилатационной кардиомиопатии (ДКП), для которой характерно увеличение диаметра левого желудочка, уменьшение толщины

стенки (по отношению к диаметру) и уплотнение сердечной соединительной ткани. Чрезмерное расширение во время диастолы при сердечной недостаточности особенно опасно, поскольку в этом случае в соответствии с законом Лапласа в начале систолы для достижения соответствующего внутрижелудочкового давления (разд. 26.2) необходимо развить особенно высокое напряжение стенки. Это следствие закона Лапласа служит также причиной того, что у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью кривая сердечной функции снова опускается при сильно увеличенном ЦВД (рис. 26.15А).

Электрическое ремоделирование. Перечисленные выше изменения, возникающие при сердечной недостаточности, кроме того, являются результатом электрического ремоделирования. Число и локализация ионных каналов в миокарде и проводящей системе изменяются, что имеет тяжелые последствия для работы сердца. Особенно сильное изменение при сердечной недостаточности можно наблюдать в функционировании быстрых натриевых каналов; некоторые молекулы каналов больше неспособны инактивироваться полностью, из-за чего запаздывает вход Na^+ , а также происходит перегрузка сердца ионами Ca^{2+} , опосредованная $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменником. Из-за структурного и электрического ремоделирования значительно увеличивается вероятность возникновения нарушений сердечного ритма. У многих пациентов с сердечной недостаточностью развивается фибрилляция предсердий. Примерно половина пациентов умирают от внезапной остановки сердца, которая в большинстве случаев связана с фибрилляцией желудочеков.

Причины ремоделирования. Молекулярные причины и отчасти фатальные последствия ремоделирования на клеточном уровне исследованы еще недостаточно подробно. Вероятно, важную роль играют изменения экспрессии генов, вызванные продолжительным увеличением уровня норадреналина, ангиотензина II, BNP и эндотелина, например усиленная транскрипция трансформирующего фактора роста β (TGF- β , *transforming growth factor β*). Другим важным фактором является кальциевая перегрузка сердца, вызванная норадреналином и вышеназванными пептидами, что также приводит к изменению паттерна экспрессии генов и, помимо этого, особенно разрушительно воздействует на митохондрии и может индуцировать апоптоз клеток сердечной мышцы. Электрическое и структурное ремоделирование служит также причиной уменьшения силы сокращений (рис. 26.14Б) и, следовательно, уменьшения МОС при высокой частоте сердечных сокращений, что крайне неблагоприятно оказывается на физических возможностях сердца.

Терапевтические меры. Как изложено выше, нейроэндокринные реакции, вызванные ослаблени-

ем сердечной функции, способствуют поддержанию АД и МОС. Однако долговременное повышение концентраций норадреналина и ангиотензина II оказывает преимущественно негативные эффекты. Концентрации норадреналина, ангиотензина II, BNP и эндотелина в плазме служат мерой определения степени тяжести сердечной недостаточности и обратно коррелируют с продолжительностью жизни. В итоге компенсаторные механизмы, являясь сами по себе полезными, могут приводить к ухудшению функционирования сердца. Исходя из этих предположений при лечении сердечной недостаточности прежде всего применяются **β-блокаторы**, блокаторы **ангиотензинконвертирующего фермента I** (ACE) (разд. 29.9), **блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретики**. При сердечной недостаточности, вызванной ишемической болезнью сердца, используют блокатор позднего натриевого тока натрия (ранолазин). Для лечения пациентов с тяжелой формой сердечной недостаточности применяют также Ca^{2+} -сенситизаторы, исходя из предположения, что они улучшают эффективность деятельности сердца.

Коротко

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность — общий признак многочисленных заболеваний сердца. Она обусловлена либо недостаточным опорожнением (sistолическое нарушение насосной функции), либо недостаточным наполнением желудочков (диастолическое нарушение насосной функции). Наиболее часто встречаются такие причины сердечной недостаточности, как **артериальная гипертония** и **ишемическая болезнь сердца**.

Сердечная недостаточность, как правило, приводит к снижению АД, но одновременно запускает сложные механические и нейроэндокринные процессы адаптации, направленные на поддержание АД и МОС: за счет активации симпатической нервной системы происходит увеличение частоты сокращений и сократимости миокарда, а благодаря активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) происходит задержка жидкости. За счет этих процессов МОС может сохраняться в пределах нормы (**компенсированная сердечная недостаточность**).

При сердечной недостаточности увеличивается концентрация адреналина, норадреналина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина и натрийуретических пептидов ANP и BNP в плазме. Эти циркулирующие в крови гормоны и пептиды вызывают в сердце долговременные изменения экспрессии многочисленных генов. Результатом таких изменений является структурная и функциональная перестройка сердца (**ремоделирование**). Большинство процессов ремоделирования действуют неблагоприятным образом, снижая сократимость или способствуя возникновению аритмий.

26.7. Исследование механики сердца у пациента

Аускультация

! Аускультация проводится при каждом кардиологическом обследовании. Наряду с аномалиями частоты сердечных сокращений и сердечного ритма врач прежде всего может распознать дефект сердечного клапана.

Локализация первого и второго тона сердца. Первый тон сердца возникает в течение фазы напряжения, в основном из-за закрытия предсердно-желудочных клапанов и изоволюметрического сокращения стенки желудочка вокруг несжимаемой крови (тон напряжения). Это вызывает вибрацию стенки сердца (100–180 Гц); точку максимума первого тона сердца (верхушку сердца) также можно локализовать с помощью пальпации (толчок верхушки сердца). Второй тон сердца немного легче и короче первого. Он возникает в начале фазы расслабления за счет закрытия полулуных клапанов (аортального клапана и легочного клапана), вызывая вибрацию стенок аорты и легочного ствола. Лучше всего второй тон слышно над основанием сердца. Однако локализацию точки максимума не всегда легко определить, особенно у пациентов с избыточным весом и заболеваниями сердца.

Распознавание первого и второго тонов сердца. У расслабленного пациента, находящегося в состоянии покоя, оба тона можно различить по промежутку времени между первым и вторым тоном сердца, который равен примерно половине промежутка между вторым и первым тоном (рис. 26.16). Во время физической нагрузки или после нее или у возбужденных пациентов частота сердечных сокращений повышена. Поскольку при активации симпатической нервной системы диастола сокращается сильнее, чем систола, при повышенной частоте сокращений промежутки времени между тонами примерно одинаковы. То же самое наблюдается при патологически повышенной частоте сокращений, например при сердечной недостаточности. В этом случае можно различить первый и второй тоны сердца, если дополнительно регистрировать пульс на лучевой или сонной артерии. В связи с быстрым распространением давления (разд. 28.3) пульс на сонной артерии регистрируется почти одновременно с первым тоном сердца. Пульс на лучевой артерии можно определить только спустя 100–200 мс после начала фазы изгнания на запястье; максимум давления на лучевой артерии, как правило, возникает в промежутке между первым и вторым тонами сердца (рис. 26.16). С помощью пульсовых волн можно более четко разграничить оба тона сердца.

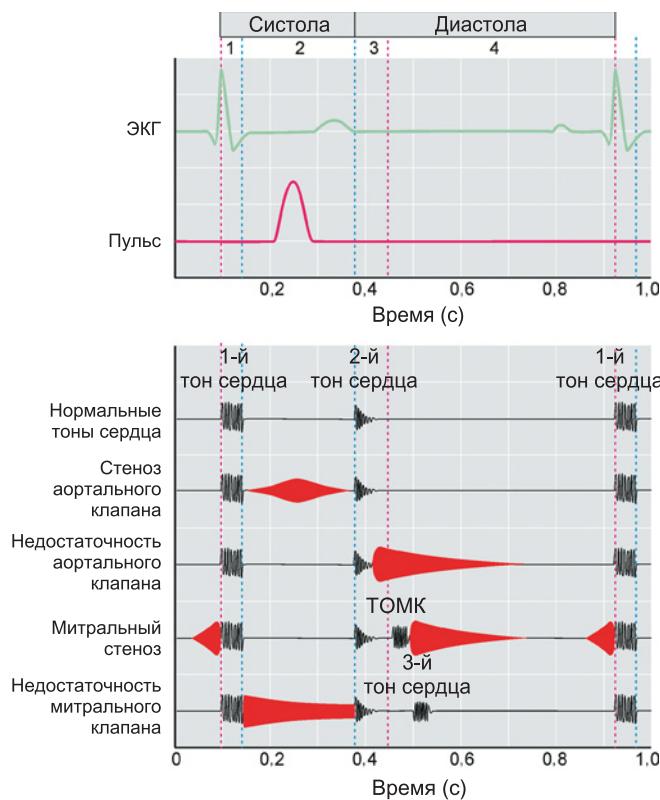


Рис. 26.16. Тоны и шумы сердца. Типичные результаты аускультации при дефекте сердечных клапанов. Представлен порядок следования тонов и шумов сердца (красные участки) относительно фаз рабочего цикла сердца, ЭКГ и пульса

Третий тон сердца. Иногда во время диастолы можно зарегистрировать третий тон сердца. Его появление связано с притоком крови в сильно наполненные кровью (расширенные) желудочки и у взрослого человека служит признаком сердечной недостаточности.

Патологии сердечных клапанов. Если один из сердечных клапанов сужен (стеноз) или закрывается не полностью (недостаточность), то при аускультации это проявляется в виде «шумов». **Шумы сердца** обычно представляют собой достаточно тихие высокочастотные звуковые сигналы, возникающие между тонами сердца. Они вызваны вихреобразованием в направлении физиологического кровотока (при стенозах) или против него (при недостаточности). Шум, возникающий во время систолы (т. е. между 1-м и 2-м тонами сердца), указывает либо на недостаточность одного или обоих створчатых клапанов, либо на стеноз клапанов одной из двух основных артерий (стеноз аортального или легочного клапана) (рис. 26.16).

Митральная недостаточность, как правило, сопровождается устойчивым шумом на протяжении всей систолы. **Стеноз аортального клапана** производит типичный веретеновидный шум, который достигает своего максимума в середине или ближе

к концу систолы (рис. 26.16). Диастолический шум предполагает стеноз одного или обоих створчатых клапанов либо недостаточность обоих клапанов.

Митральный стеноз, как правило, производит диастолический, четко отделенный от 2-го тона сердца, лентообразный или уменьшающийся шум (гул); при этом иногда слышен тон открывания митрального клапана (ТОМК) и пресистолический шум (рис. 26.16). Недостаточность аортального клапана вызывает ранний диастолический шум, который следует непосредственно за 2-м тоном сердца.

Фонокардиография. Тоны сердца можно зарегистрировать с помощью микрофона (фонокардиография). Это позволяет выявить связь тонов сердца с другими событиями (например, ЭКГ).

Эхокардиография

! Наряду с аусcultацией и ЭКГ (разд. 25.3) важнейшим неинвазивным методом исследования сердца в кардиологии является ультразвуковое исследование (эхокардиография).

Принцип измерения. При эхокардиографии на стенку грудной клетки помещают ультразвуковую головку аппарата, который излучает ультразвуковые волны и регистрирует отражающиеся волны. Не все структуры сердца отражают звук в равной мере: более плотные структуры (отражающие больше звука) отличаются от менее плотных структур (акустически более прозрачных). Существует три варианта эхокардиографии.

Одномерная эхокардиография (M-mode). Одномерный линейный ультразвук проходит через сердце, и регистрируется одномерное изображение силы звука. Одномерное изображение выводится на монитор в виде графика с временной зависимостью, так что можно определить движение (*M-mode* от англ. *motion*) звуконепроницаемых элементов, например сердечных клапанов или стенки сердца.

Двумерная эхокардиография (B-mode). Ультразвуковые волны излучаются измерительной головкой не в одном направлении, а в разных, в форме веера, при этом звуковая головка раскачивается. Отраженные сигналы отображаются на мониторе в виде двумерного изображения, причем яркость пикселей (*B-mode* от англ. *brightness*) отражает плотность звука. Кинематографическая регистрация звуковых сигналов происходит очень быстро, таким образом можно получить пленку, изображающую период движения сердца в определенной плоскости сечения. Изменение уровня плоскости среза позволяет получать относительно полную картину механики отдельных структур сердца и обнаруживать дефекты функции сердечных клапанов или подвижности отдельных частей стенки сердца. Оценивая начальный систолический объем (V_{\min}) и конечный систолический объем (V_{\max})

на определенном уровне плоскости сечения, применив специализированные компьютерные программы, можно рассчитать ударный объем ($V_{\max} - V_{\min}$) и приблизительное значение фракции выброса EF (*ejection fraction*) ($EF = (V_{\min}/V_{\max}) \cdot 100$). Движение стенки и ее утолщение в различных областях желудочков можно также измерить после нагрузки на велоэргометре (эхокардиография с нагрузкой). Так обнаруживают изменение сократимости в областях с недостаточным кровоснабжением (например, вследствие коронарного стеноза).

Цветная эхокардиография Допплера. Речь идет о двумерной эхокардиографии (B-mode), при которой с помощью эффекта Допплера дополнительно измеряют скорость движения отражающих звук эритроцитов. При движении эритроцитов к звуковой головке аппарата отраженная ультразвуковая волна имеет более высокую частоту по сравнению с излученной волной, при движении эритроцитов от звуковой головки отраженная волна имеет более низкую частоту. Пиксели кодируются красным цветом, если большинство эритроцитов движется по направлению от звуковой головки. Когда двумерная кодированная цветом допплерографическая эхокардиограмма и двумерная (яркостная) эхокардиограмма накладываются друг на друга на мониторе, можно количественно определить поток крови через сердечные клапаны и точно оценить функцию сердечных клапанов.

Компьютерная томография

! При компьютерной томографии (КТ) использование дифференциального поглощения рентгеновских лучей в разных участках ткани позволяет создать трехмерное изображение структуры органов и тканей.

Принцип измерения. При КТ измеряют степень поглощения рентгеновских лучей различными органами. Поскольку разные ткани или их участки обладают различной проницаемостью для лучей, с помощью КТ можно получить изображение внутренних структур (например, сердца). Принцип работы КТ заключается в следующем: источник излучения и группа детекторов располагаются на держателе, установленном вокруг пациента в форме кольца, которое может поворачиваться, как минимум, на 180°. Источник испускает веерообразные лучи, которые проходят через тело пациента и при этом частично поглощаются. Переданное излучение регистрируется расположенными на противоположной дуге окружности детекторами. Посредством вычислений, исходя из зарегистрированной интенсивности излучения и углов падения, с помощью сложных алгоритмов из различных проекций формируется (двумерное) изображение среза, в котором различная степень поглощения обозначена

градациями серого. Если плоскость сечения постепенно сдвигается вперед (или источник излучения по спирали движется вокруг тела), объединение различных «срезов» дает трехмерное изображение соответствующего участка тела.

Математическая реконструкция. При КТ форма внутренних органов математически реконструируется с использованием их проекций. Это становится возможным, если для исследуемых слоев тканей характерны разные степени поглощения или если полости заполняются контрастирующим веществом. Поворот источника излучения и детекторов также можно симулировать путем включения и выключения источников или детекторов, расположенных по кругу. В современных аппаратах одновременно используется два (или больше) источника излучения. Длину волны рентгеновского излучения тоже варьируют, в связи с чем можно дополнительно дифференцировать свойства исследуемой ткани. Поскольку сердце постоянно находится в движении, оно не считалось подходящим объектом для КТ, которая в прошлом могла осуществляться с достаточно небольшим временным и пространственным разрешением. Однако с помощью новейших, значительно более быстрых, форм КТ можно исследовать коронарные сосуды в высоком разрешении, без размытости движений. Более высокое пространственное и временное разрешение этих приборов прежде всего достигается тем, что рентгеновские лучи регистрируются с помощью нескольких рядов детекторов, расположенных параллельно продольной оси (многослойная КТ). Недостатком КТ является достаточно высокая доза излучения, получаемая обследуемым. С помощью многослойной КТ можно легко обнаружить коронарные отложения кальция и локальные коронарные стенозы (например, при ишемической болезни сердца).

Магнитно-резонансная томография

! С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно визуализировать структуру сердца, нарушение движений стенки, а также рубцы от инфаркта, не подвергая обследуемого высокой лучевой нагрузке.

Принцип измерения. В основе МРТ, называемой также ядерно-спиновой томографией, лежит возбуждение ядра атома (как правило, протона) с помощью очень сильного статического магнитного поля и дополнительно высокочастотных электромагнитных полей (в радиочастотном диапазоне). Это изменяет собственный момент импульса (спин) ядра атома и макроскопическое магнитное поле, которое формируется за счет спина всех атомов в исследуемой области. После выключения электромагнитного поля изменения макроскопи-

ческого магнитного поля биэкспоненциально затухают («релаксируют»). Обе константы времени релаксации у разных типов ткани сильно различаются, и их можно измерить с высокой точностью в виде электромагнитного сигнала. Чтобы распределить сигналы отдельных элементов в объеме, пространственное кодирование производится с использованием зависимых от расположения магнитных полей. Подобно КТ, двумерное изображение свойств спинов ядра при резонансе в одном слое генерируется с помощью сложных алгоритмов, а из множества слоев реконструируется трехмерная форма исследуемой ткани.

Преимущество и недостатки МРТ. Преимущество МРТ заключается в том, что при таком исследовании не используется рентгеновское или другое ионизирующее излучение, поэтому оно сравнительно безопасно для пациентов. Недостаток МРТ состоит в том, что исследование происходит медленнее, чем КТ, и поэтому пространственное и временное разрешение весьма ограничены. Подвижные органы, такие как сердце, в прошлом можно было визуализировать только в весьма посредственном качестве; часто для улучшения пространственного разрешения дополнительно суммировали 256 сигналов ЭКГ. За последние годы произошел огромный технический прорыв, в настящее время МРТ все больше используется в кардиологии. В частности, при таком обследовании можно легко определить мышечную массу и объем желудочка, а также можно достаточно эффективно определить локальные нарушения движения стени сердца (например, при инфаркте) и образование рубцов. После введения контрастного вещества и различных медикаментов можно обнаружить и распознать нарушения кровоснабжения.

Катетерное исследование сердца

! Катетерное исследование сердца прежде всего позволяет получить представление о внутрижелудочковом давлении и объеме желудочек, а также о направлении и структуре коронарных сосудов с использованием контрастных веществ.

Описание метода. Катетер представляет собой гибкий зонд, который, как правило, вводится в сердце с помощью тонкого, очень гибкого (не-проницаемого для рентгеновских лучей) проводника. Катетер вводят либо через артерию в левое сердце (**зондирование левой половины сердца**), либо в правое предсердие через вену (**зондирование правой половины сердца**). Обычно для введения катетера в левое сердце выбирают бедренную артерию в паху. Гибкий катетер согнут в конце для облегчения его введения в коронарные сосуды. Однако пока конец катетера расположен над проводником, он вытянут, остается прямым и может

смещаться в направлении цели. Давление в разных областях сердца и сосудов можно измерить с помощью миниатюрного датчика, прикрепленного к концу катетера.

Измерение давления. Измеренное давление прежде всего дает представление о функционировании сердечных клапанов, а также косвенно сообщает о сократимости сердечной мышцы. В опыте на животных можно увидеть, что скорость изменения давления внутри желудочка во время фазы напряжения ($\Delta P/\Delta t$) является хорошей мерой сократимости миокарда. Поэтому изменение $\Delta P/\Delta t$ может дать информацию о степени тяжести сердечной недостаточности и эффективности положительно- или отрицательно-инотропных веществ (например, адренергических агонистов или антагонистов).

Фракция выброса. Если через катетер прямо в желудочек ввести небольшой болюс контрастного вещества массой от 0,5 до 3 г, то с помощью рентгеновского снимка в двух плоскостях можно с достаточной точностью измерить объем. Для этого используют специальные компьютерные программы, которые по указанным врачом данным создают трехмерную реконструкцию объема желудочек. Определяя таким образом конечный систолический объем (V_{\min}) и конечный диастолический объем (V_{\max}), можно рассчитать ударный объем ($SV = V_{\max} - V_{\min}$) и фракцию выброса ($EF = SV/V_{\max} \times 100$). Фракция выброса является важным ключевым параметром работы сердца; в покое она составляет у здорового человека примерно 55–60%.

Коронароангиография. Коронароангиография (коронарография) — важнейший метод, использующий катетерное исследование сердца. Гибкий наконечник катетера вводится в коронарные сосуды, для того чтобы контрастное вещество проникло в их основные ответвления. На рентгеновском снимке таким образом можно обнаружить стеноз. Однако не каждый визуально обнаруживаемый стеноз ограничивает сердечную функцию. Удивительно, но сами по себе стенозы, уменьшающие просвет сосуда более чем на 75%, вызывают у пациентов лишь очень слабые симптомы, а у некоторых проходят бессимптомно. Для устранения стеноза вводится катетер, ближе к концу снабженный надувющимся шариком. Шарик раздувается под определенным давлением и растягивает сосуд, устранив его сужение. Этот метод называется проксимальной транслюминальной коронарнойangiопластикой (ПТКА). Для того чтобы растянутый с помощью ПТКА сосуд не спался снова, обычно в это место с помощью катетера вводится стент — небольшую сетчатую трубочку из металлической проволоки. Чтобы выяснить, оказывает ли визуально обнаруженный стеноз действие в том числе на гемодинамику, во многих клиниках с помощью миниатюрного датчика давления измеряют давле-

ние до и после стеноза по ходу тока крови. Только в том случае, если снижение давления превышает определенный предел (примерно 70%), устранение стеноза с применением ПТКА и введения стента оказывается предпочтительным для пациентов.

Коротко

Исследование механики сердца

При аускультации можно определить нарушения сердечного ритма и дефекты сердечных клапанов. При эхокардиографии для анализа движения сердечных клапанов и стенки сердца используют отражение ультразвуковых волн разными структурами. С помощью допплерографической эхокардиографии можно выявить недостаточность сердечных клапанов.

С помощью компьютерной томографии (КТ) измеряется степень поглощения рентгеновских лучей, проходящих через сердце. Создаются секционные изображения в разных плоскостях, из которых затем можно составить трехмерную структуру сердца. С помощью КТ можно с высокой степенью точности оценить коронарный кальциноз и локальный коронарный стеноз при ишемической болезни сердца.

С помощью магнитно-резонансной томографии (ядерно-спиновой томографии) можно легко выявить локальные нарушения движений стенки сердца,

образование рубцов и оценить объем желудочек. Процедура сравнительно безопасна для пациентов. При катетерном исследовании сердца точно определяются давление и объем желудочек и крупных кровеносных сосудов. При зондировании левой половины сердца катетер можно вводить в коронарные артерии для локального введения контрастного вещества и визуализации сосудов. С использованием специальных техник катетеризации сердца можно устраниить стеноз коронарных артерий.

Литература

- Colucci WS (2005) *Atlas of heart failure. Cardiac function and dysfunction*, 4th edn. Current Medicine LLC, Philadelphia
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG (1973) *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*. Saunders, Philadelphia
- Levick JR (2009) *An introduction to cardiovascular physiology*, 5th edn. Hodder Arnold, London
- Vallbrach C, Kaltenbach M (2006) *Herz Kreislauf Kompakt*. Steinkopff, Darmstadt
- Weckström M, Tavi P (2007) *Cardiac mechanotransduction*. Springer, New York

Глава 27

Обмен веществ в сердце и коронарный кровоток

Андреас Дойссен

Введение

Господин Ш., 67 лет, пожаловался врачу на одышку и боль в груди при физической нагрузке. Боли возникли ночью, но примерно через 5 мин исчезли. ЭКГ в покое и анализ кардиоспецифичных маркеров в сыворотке (тропонин, креатинкиназа) не выявили патологии, однако АД и уровень холестерина в плазме оказались повышенными. Исследование на велоэргометре выявило патологические изменения ЭКГ при 75 Вт, которые быстро исчезали после прекращения нагрузки. Врач объяснил господину Ш., что, вероятно, тот страдает от приступов стенокардии и что у него есть подозрение на ишемическую болезнь сердца, которую нужно срочно лечить, чтобы избежать инфаркт миокарда. Коронарография выявила у господина Ш. проксимальный стеноз огибающей и задней межжелудочковой ветвей левой венечной артерии. Стеноз сосудов ликвидировали путем их расширения с помощью баллонной дилатации. Кроме того, было назначено медикаментозное лечение (ингибитор агрегации тромбоцитов; препараты, снижающие уровень липидов; препараты с гипотензивным действием). Контрольная ангиография через три месяца после лечения не выявила повторного стеноза. На ЭКГ при нагрузке 120 В также ничего не обнаружено. Боли при нагрузке больше не возникали.

27.1. Энергетический обмен миокарда

Работа сердца

Высокие энергетические затраты сердечной мышцы в первую очередь необходимы для выполнения

механической работы миокардом; показатели работы против давления и объема в левом желудочке превышают таковые для правого в 7 раз.

Энергетический обмен. Непрерывное функционирование сердца как насоса (разд. 26.2) зависит от адекватного энергетического обмена в сердечной мышце и — ввиду отсутствия запасов энергии в миокарде — от достаточного кровоснабжения через коронарные сосуды. Энергетический обмен включает в себя:

- затраты на продолжительную механическую работу;
- энергетические расходы на транспорт ионов;
- затраты на синтез для поддержания структур;
- затраты на теплопродукцию.

При сокращении миокарда химическая энергия в форме АТФ затрачивается на формирование поперечных мостиков и на процессы активного транспорта кальция в саркоплазматический ретикулум или во внеклеточную среду (80%). Лишь небольшая доля АТФ (1%) используется для поддержания трансмембранных ионных градиентов с помощью первично-активных механизмов транспорта (Na^+/K^+ -АТФаза). Если сердечная мышца находится в состоянии покоя (нормотермическая электромеханическая кардиоплегия), среднее потребление кислорода при постоянном уровне перфузии коронарных сосудов снижается до 10–20% от исходных значений (остальное идет на синтез, поддержание структуры). Таким образом, большая часть энергетических затрат миокарда, даже если организм в состоянии покоя, приходится на непрерывное выполнение механической работы.

Работа сердца. Различают два типа работы сердца.

- Энергозатраты на работу против давления и объема значительно различаются между левым и правым желудочками. Причиной такого

расхождения является различное давление в желудочках здорового сердца. Пропорционально работа против объема и давления распределяется между миокардом левого и правого желудочков в соотношении 7 : 1. Это соответствует тому, что среднее давление в аорте в 7 раз больше по сравнению со средним давлением в легочных артериях, в то время как ударный объем обоих желудочков при физиологических условиях в среднем одинаков.

- Работа на ускорение включает работу по приятию ускорения ударному объему и работу по формированию пульсовой волны во время фазы изгнания.

Общая работа сердца из расчета на одно сердцебиение в состоянии покоя составляет примерно 1,5 Н · м. Из нее примерно 75% приходится на достижение необходимых значений давления и объема, а на формирование пульсовой волны — примерно 23%. Затраты на ускорение ударного объема в нормальных физиологических условиях составляют 1–2% от общей работы.

- Патофизиологически важную роль при артериальной гипертонии приобретает работа против давления и объема. Она увеличивается пропорционально артериальному давлению.

Затраты на ускорение, придаваемое ударному объему, в определенных условиях могут составлять существенную долю от общей работы, например при недостаточности аортального клапана. В этом случае обратный ток крови в левый желудочек во время диастолы приводит к дополнительной нагрузке сердца (регургитационный объем крови).

Эффективность механической работы миокарда (механическая работа/затраченная энергия) при физических условиях покоя составляет примерно 15%. Она зависит от отношения работы против давления к работе против объема. Таким образом, энергетические затраты сильнее увеличиваются при повышении работы против давления, чем при сопоставимом увеличении работы против объема.

Функция миокарда и потребление кислорода

! Потребление кислорода сердечной мышцей прямо пропорционально энергетическим затратам; оно коррелирует с произведением давления и частоты, а также с сократимостью и напряжением стенки.

Произведение давления и частоты сокращений. Работа против давления и объема рассчитывается для одного сокращения сердца. Эта величина не позволяет сделать вывод о производительности сердца. Под функцией (P) подразумевается сочетание выполняемой работы (W) и необходимого времени (t) ($P = W/t$). Производительность сердца можно оценить исходя из достигнутого давления, ударного объема и частоты сокращений. Упрощенным пара-

метром, используемым в клинической практике, является произведение развиваемого систолического давления и частоты сокращений, которое связано с потреблением кислорода миокардом. Приблизительное систолическое давление в желудочке можно оценить по артериальному давлению.

Сократимость. Потребление кислорода также коррелирует со скоростью образования поперечных белковых мостиков, потому что во время этого процесса расходуется значительная часть АТФ. Мерой скорости образования поперечных мостиков (сократимости) служит максимальная скорость нарастания изоволюметрического давления в желудочках сердца (dP/dt_{max}) (разд. 26.2). Таким образом, увеличение этого параметра коррелирует с кислородными затратами миокарда.

Напряжение стенки. Следует различать систолическое и диастолическое напряжение стенки (разд. 26.2). Потребление кислорода миокардом преимущественно определяется систолическим напряжением стенок; диастолическое напряжение влияет, в частности, на коронарный кровоток.

■ ■ ■ **Однородность.** Вышеприведенные положения основаны на упрощении, что функция миокарда в различных структурах сердца реализуется одинаково. Однако это невозможно обеспечить, в частности, при патологических условиях. Так, при ишемической болезни сердца возникают региональные нарушения кровоснабжения, которые влекут за собой местные нарушения функции. В то же время другие участки сердечной мышцы выполняют дополнительную компенсаторную работу.

Коротко

Энергетический обмен миокарда

Значительная доля энергозатрат миокарда приходится на формирование поперечных мостиков и транспорт Ca^{2+} . Для разрыва связей между миозиновыми головками и актином требуется расщепление АТФ. Кроме того, обратный транспорт Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум происходит преимущественно посредством активного транспорта, зависимого от АТФ. Дальнейшее потребление АТФ осуществляется в рамках метаболических процессов для поддержания структур.

Работа сердца связана с энергетическими затратами во время сердечного цикла. За счет энергетического обмена совершается работа против давления и объема (особенно в миокарде левого желудочка), а также работа по ускорению пульсовой волны.

Сердечный выброс соответствует работе сердца, выполняемой за определенный интервал времени. При этом учитывается частота сердечных сокращений. В клинической практике для оценки функции сердца используют такие параметры, как произведение давления на частоту сокращений (ударный объем), сократимость и напряжение стенки сердца. Анализ этих параметров особенно важен для лечения сердечно-сосудистой системы с помощью фармакологических препаратов (например, β -блокаторов или антагонистов Ca^{2+}).

27.2. Субстраты и обмен веществ

! Сердечная мышца получает энергию за счет расщепления жирных кислот, лактата и глюкозы, причем эти субстраты взаимозаменимы; для удовлетворения энергетической потребности миокарда необходим кислород.

Метаболические субстраты. Для непрерывной работы сердца необходимо постоянное поступление питательных веществ, в том числе в состоянии покоя. Сердечная мышца очень хорошо защищена от колебаний уровня различных субстратов в плазме крови, поскольку в зависимости от потребности она может переключаться с жирных кислот на лактат или глюкозу. Хотя в норме эти вещества обеспечивают более 90% энергетических потребностей миокарда в состоянии покоя, вклад пирувата, кетоновых тел и аминокислот составляет около 10% (рис. 27.1).

Роль лактата увеличивается при физической нагрузке, когда скелетная мускулатура при относительном ограничении кровоснабжения работает в анаэробных условиях и интенсивно выделяет лактат. Поскольку здоровый миокард даже при тяжелой физической работе кровоснабжается адекватно и потому работает в аэробном режиме, лактат здесь метаболизируется. Таким образом, сердечная мышца способствует регуляции кислотно-щелочного баланса при физической работе.

Метаболические пути. Как показано на рис. 27.2, из таких субстратов, как жирные кислоты, лактат и глюкоза, образуются восстановительные эквиваленты в форме НАДН/ H^+ и ФАДН₂. В аэробных условиях в дыхательной цепи и при участии кислорода они превращаются в воду и НАД или ФАД. В свою очередь, АДФ фосфорилируется до АТФ. В ограниченных количествах макроэргические фосфаты (АТФ, ГТФ) образу-

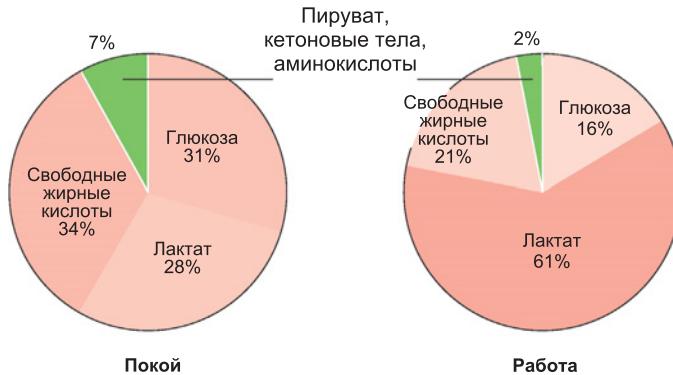


Рис. 27.1. Потребление питательных веществ сердцем человека в состоянии физического покоя и при тяжелой физической работе (200 В). Поглощение субстрата представлено в процентах от участия соответствующего субстрата при потреблении кислорода сердцем

ются в процессе гликолиза и в цитратном цикле. Превращение АТФ в АДФ также делает возможным обратимое фосфорилирование креатина. Впоследствии креатинфосфат за счет креатинкиназной реакции выполняет роль буфера, препятствующего резким колебаниям уровня АТФ.

Уровень метаболизма. За счет обмена веществ в миокарде в покое может вырабатываться АТФ в количествах 20–30 мкмоль/мин на 1 г сердечной мышцы. Это соответствует потреблению кислорода 4–5 мкмоль/мин на 1 г миокарда (примерно 100 мкл O_2 в минуту на 1 г). Потребление кислорода во всем сердце (300 г) достигает 25–30 мл/мин, что соответствует 10% кислородных затрат организма (масса сердца составляет 0,5% от массы тела). Потребление кислорода в сердце преимущественно происходит в кардиомиоцитах, участие клеток эндотелия и гладкомышечных клеток сердца очень невелико. При наличии субстрата эндотелиальные и гладкомышечные клетки могут удовлетворять свои энергетические потребности анаэробно.

Аэробные и анаэробные условия. В анаэробных условиях обмен восстановителей в дыхательной цепи приостанавливается из-за нехватки кислорода. В результате накапливаются восстановительные эквиваленты НАДН/ H^+ и ФАДН₂, что оказывает обратный эффект на равновесие между лактатом и пируватом (рис. 27.2). Поскольку последний также постоянно образуется в анаэробных условиях из глюкозы или гликогена в процессе гликолиза, в присутствии высоких концентраций НАДН/ H^+ в сердечной мышце образуется лактат.

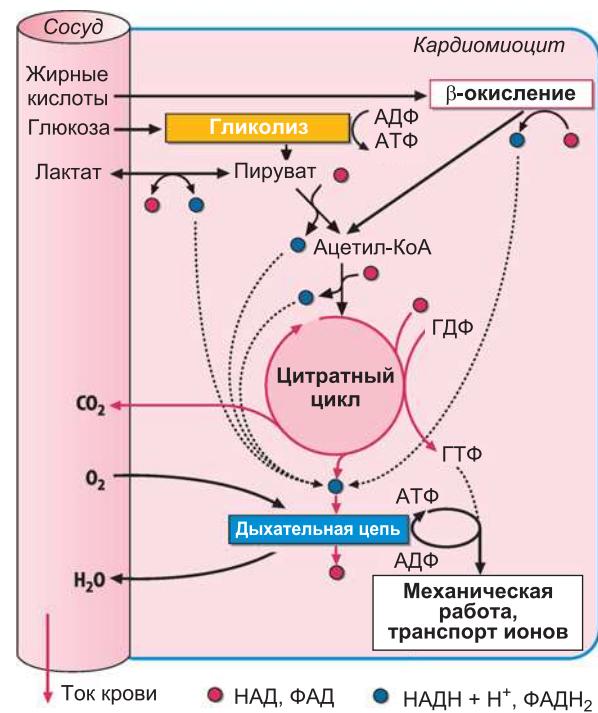


Рис. 27.2. Схематичное изображение обмена веществ в миокарде

Общее образование лактата (концентрация в коронарных венах больше, чем в коронарных артериях) служит признаком недостаточного снабжения миокарда кислородом.

Энергетические запасы и кровоснабжение сердечной мышцы

! Запасов АТФ и кислорода в сердечной мышце хватает всего на несколько секунд для поддержания неограниченной сократительной функции.

Интенсивному обмену АТФ и кислорода, описанному выше, противостоят очень ограниченные запасы этих метаболитов в миокарде. Содержание АТФ в миокарде составляет примерно 5 мкмоль/г, содержание креатинфосфата примерно 7 мкмоль/г. Резервы кислорода в миокарде (гемоглобин и миоглобин) составляют около 0,4 мкмоль/г. Если предположить, что расход АТФ составляет $20\text{--}30 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$, а потребление кислорода $4\text{--}5 \text{ мкмоль} \cdot \text{г}^{-1}$, то время функционирования миокарда при прекращении кровоснабжения составляет всего несколько секунд, после чего развиваются значительные функциональные нарушения (разд. 36.3). Безопасный период до появления необратимых изменений (время поддержания структуры) длится значительно больше (примерно 20 мин), поскольку миокард располагает целым рядом эндогенных механизмов защиты. Через 20 мин нормотермической ишемии (нарушение кровоснабжения) развивается некроз сердечной мышцы (инфаркт миокарда).

27.1. Ишемический синдром

Ишемия возникает в результате нарушения перфузии миокарда по отношению к его потребности в кровоснабжении. В связи с этим можно наблюдать следующие нарушения:

- При умеренной гипоперфузии сократительная способность миокарда уменьшается в течение секунд. Это снижает потребность миокарда в кислороде и адаптирует его к сниженной перфузии («спящий миокард»). Если ограничение перфузии оказывается продолжительным (недели, месяцы), то развиваются морфологические изменения (набухание клеток, повреждение миофибрилл, отложение гликогена). Если сопутствующий интерстициальный фиброз не интенсивен, то функция миокарда может полностью нормализоваться после успешной реваскуляризации.
- Краткие периоды ишемии в течение 5–15 мин также приводят к ухудшению функции миокарда, которое сохраняется в течение нескольких дней или даже недель («оглушенный миокард»).
- Клинически важным защитным механизмом является прекондиционирование. Речь идет

о развитии толерантности к ишемии, вызванной кратковременными ишемическими периодами (продолжительностью 2–5 мин). Во время транзиторной ишемии, например, образуется аденоzin или брадикинин. Они активируют через свои рецепторы сложные сигнальные каскады, в которых задействованы протеинкиназы С, тирозинкиназы и МАР-киназы. Вероятно, эта активация предотвращает открывание пор в митохондриях и, следовательно, индукцию апоптоза или некроза клеток.

Коротко

Субстраты и обмен веществ

Энергетические потребности сердечной мышцы могут быть удовлетворены разными группами субстратов: жирными кислотами, лактатом и глукозой. Достаточная продукция энергии при расщеплении этих веществ осуществляется только в аэробных условиях (окислительное фосфорилирование). Общая продукция лактата (концентрация в коронарных венах больше, чем в коронарных артериях) служит метаболическим признаком недостаточной оксигенации миокарда. Поскольку запасы энергии и кислорода в миокарде ограничены, при прекращении кровоснабжения (ишемии) сократительная функция нарушается через несколько секунд. Активность миокарда может восстановиться в случае, если реперфузия начинается не позже чем через 20 мин.

27.2. Ишемическая болезнь сердца

Патофизиология. В основе нарушения функции эндотелия под влиянием локальных гемодинамических факторов лежит прогрессирующее воспаление стенки сегмента эпикардиальной артерии, сопровождающееся появлением кальцинированных отложений липидов и обструкцией сосуда (стенозирующий атеросклероз коронарных сосудов). Дополнительно к этому клиническую картину при дисфункции эндотелия определяют локальные тромбозы (коронарные тромбозы) и нарушение регуляции судистого тонуса (коронарные спазмы). Основным и наиболее частым последствием ишемической болезни сердца при недостаточном кровоснабжении миокарда является его некроз (инфаркт миокарда). Это заболевание представляет одну из наиболее распространенных причин инвалидности и смертности в развитых странах.

Факторы риска. Ишемическая болезнь сердца в основном проявляется в преклонном возрасте при наличии различных факторов риска, таких как сахарный диабет, дислипопротеинемия, гипергомоцистеинемия, артериальная гипертензия и курение. Кроме того, существует генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда.

27.3. Коронарный кровоток

Потребление кислорода и коронарный кровоток

! Коронарный кровоток характеризуется высокой степенью расхода кислорода (60–70%); потребность в кислороде должна обеспечиваться путем регуляции кровоснабжения.

Снабжение кислородом. В физиологических условиях потребление кислорода сердечной мышцей составляет примерно 100 мкл/мин на 1 г миокарда, или 10 мл/мин на 100 г (см. выше). Средний миокардиальный кровоток (\dot{Q}) составляет около 0,8 мл/мин на 1 г, или 80 мл/мин на 100 г. Поскольку артериальная концентрация кислорода ($[O_2]_a$) при содержании гемоглобина 15 г на 100 мл крови составляет примерно 200 мл O_2 /100 мл крови (разд. 34.2), степень расхода кислорода (E) составляет примерно 63% ($\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \times ([O_2]_a \times E)$ (разд. 36.1)). Таким образом, доля усвоения кислорода в сердце оказывается исчерпанной в нормальных физиологических условиях, однако в условиях тяжелой физической нагрузки она может увеличиваться примерно на 20%. В то же время коронарный кровоток может усилиться примерно в 5 раз. Это обеспечивает шестикратное увеличение потребления кислорода миокардом при тяжелой физической работе. Ограничение увеличения кровоснабжения сердца всегда приводит к ограничению максимального потребления кислорода миокардом и, следовательно, к ограничению сердечной функции.

Коронарный резерв. Ограничение способности коронарных сосудов к расширению наблюдается при ишемической болезни сердца. В клинических условиях способность сосудов к дилатации оценивают путем определения коронарного резерва. При внутривенном введении коронарасширяющего вещества, например аденоцина, проводят неинвазивное измерение коронарного кровотока (методы см. ниже). В здоровых коронарных сосудах описанное вмешательство при неизменном артериальном давлении увеличивает кровоснабжение сердца в 3–4 раза (коронарный резерв 300–400%).

Миокардиальная компрессия коронарных сосудов

! Ширина просвета коронарных сосудов зависит от перфузионного давления (внутрикоронарного давления) и от давления миокарда; компрессия при сокращении миокарда особенно сильно затрагивает субэндокардиальные сосуды в ткани левого желудочка.

Миокардиальная компрессия. Сокращающаяся сердечная мышца должна развивать внутрижелудочковое давление, необходимое для вы-

талкивания ударного объема. Как указано выше (разд. 27.1), требуемое давление в левом желудочке значительно отличается от такового в правом желудочке. Левая коронарная артерия (*r. circumflexus* и *r. interventricularis anterior*) преимущественно снабжает миокард левого желудочка, в то время как правая коронарная артерия предпочтительно обеспечивает миокард правого желудочка (нормальный тип кровоснабжения).

Из-за различного давления сердечный цикл по-разному влияет на кровоснабжение правого и левого желудочек (рис. 27.3). В то время как кровоток в правой коронарной артерии во многом соответствует временному ходу давления в аорте, кровоток в левой коронарной артерии сильно искается во время систолы желудочка и даже изменяет свое направление в фазу напряжения (обратный ток крови в аорту). С началом диастолы желудочка кровоток в левой коронарной артерии снова усиливается. Параллельно этому усиливается кровоток во время систолы в коронарном синусе, через который вся кровь поступает в левый желудочек. Измерения показывают следующее:

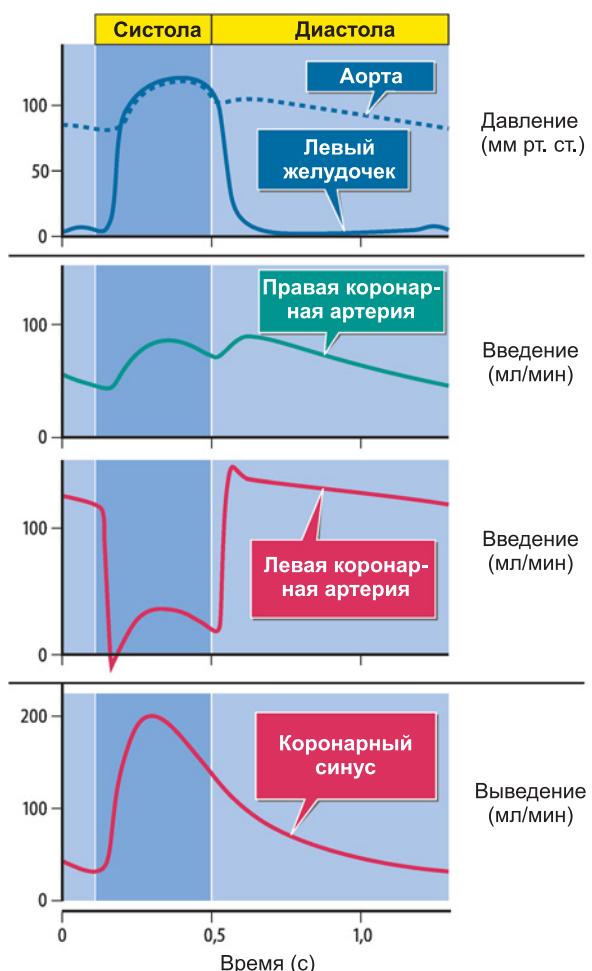


Рис. 27.3. Поведение коронарного кровотока и его временной ход по отношению к систоле, диастоле и давлению в левом желудочке и аорте

- миокард правого желудочка постоянно обеспечивается кровью;
- миокард левого желудочка преимущественно снабжается кровью во время диастолы;
- кровь в основании коронарного сосуда в левом желудочке «выжимается» во время систолы.

Трансмуральные градиенты. В то время как давление в левом желудочке во время фазы выброса составляет примерно 120 мм рт. ст., давление в околосердечной сумке (перикарде) находится в пределах нескольких миллиметров рт. ст. Аналогично этому систолическое давление миокарда в субэндокардиальных слоях также составляет 120 мм рт. ст., тогда как в эпикардиальных слоях оно гораздо ниже (рис. 27.4). Таким образом, субэндокардиальный кровоток во время систолы практически прекращается, тогда как субэпикардиальное кровоснабжение остается почти непрерывным по аналогии с кровоснабжением миокарда правого желудочка. Однако сильное ограничение кровоснабжения субэндокардиальных слоев в систоле более чем полностью компенсируется в диастоле, так что средняя степень кровоснабжения в субэндокарде практически не превышает таковую в субэпикарде (10%).

Оксигенация миокарда. Несмотря на сильную компрессию миокарда, средняя степень кровоснабжения левого желудочка адекватна в нормальных физиологических условиях. Кроме того, артериально-венозная разница по кислороду в субэндокардиальных слоях больше, чем в субэпикардиальных слоях. Таким образом, увеличенному среднему субэндокардиальному кровотоку соответствует немного повышенное потребление кислорода субэпикардом. В то же время среднее парциальное давление O_2 в субэндокардиальной ткани меньше, чем в субэпикарде. Однако если в условиях коронарного атеросклероза возникают сужения эпикардиальных артериальных сегментов, то внутрисосудистое

давление на дистальных участках понижено (снижение давления из-за стеноза). Теперь высокое давление миокарда при сокращении может еще сильнее уменьшить кровоснабжение миокарда за счет компрессии интрамиокардиальных сегментов сосудов. Такая причина развития ишемии типична для миокарда левого желудочка, причем внутренние его слои особенно подвержены повреждениям (субэндокардиальные слои). В клинических условиях говорят о субэндокардиальной ишемии.

Регуляция тонуса коронарных сосудов

! Большую роль в постоянном адекватном кровоснабжении сердечной мышцы играет регуляция тонуса гладкомышечных клеток сосудов; различают системные и местные механизмы регуляции.

Тонус сосудов. Наряду с артериальным давлением и компрессией миокарда коронарный кровоток определяется тонусом гладкомышечных клеток сосудов. В здоровых коронарных сосудах увеличение кровоснабжения миокарда за счет действия множества факторов (нейронных, гуморальных, метаболических, паракринных) эффективно адаптируется к потреблению кислорода. Исключение составляют условия, при которых вследствие общей вазодилатации (снижения периферического сопротивления) давление в аорте падает настолько, что коронарное перфузционное давление критически понижается. Среди механизмов, влияющих на кровоснабжение, выделяют системные (общие) и преимущественно местные механизмы регуляции.

Системные механизмы. Преобладающее значение здесь имеют адренергические эффекты. Коронарные сосуды характеризуются плотной симпатической иннервацией. Главным медиатором для симпатических эфферентов служит норадреналин,

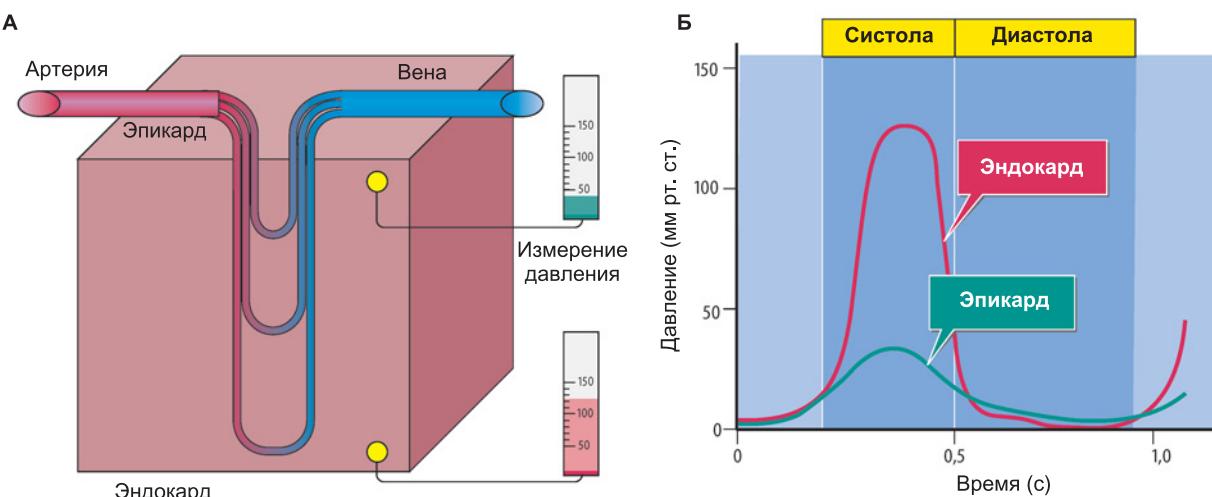


Рис. 27.4. Компрессия интрамиокардиальных сосудов. А. Схематичное изображение хода сосудов и измерение давления в миокарде. Б. Временной ход давления в субэпикарде и субэндокарде

который действует в гладкомышечных клетках сосудов на α - и β -адренорецепторы. Адреналин, также оказывающий влияние на коронарные сосуды, преимущественно выделяется мозговым веществом надпочечников и с кровотоком попадает в устье коронарных сосудов (гуморальный медиатор). По сравнению с адреналином норадреналин имеет более высокое сродство к β -адренорецепторам.

Холинергическое расширение коронарных сосудов. Коронарные сосуды очень слабо иннервированы холинергическими парасимпатическими волокнами. При постоянном потреблении кислорода миокардом активация вагуса приводит к расширению коронарных сосудов. Этот эффект опосредуется путем стимуляции образования NO в эндотелии сосудов. Вводимый в коронарные сосуды ацетилхолин также вызывает вазодилатацию. Напротив, если эндотелий функционально поврежден (например, неспособен синтезировать NO), то имеет место прямое воздействие ацетилхолина на гладкую мышцу, которое выражается в повышении тонуса и сужении сосудов. Этот тест используют в клинической практике при катетеризации для определения функции эндотелия.

Местные механизмы. К ним относятся метаболические, эндотелийзависимые и гладкомышечные механизмы:

- метаболическими факторами регуляции сосудистого тонуса, вероятно, являются pO_2 , pCO_2 , pH и аденоzin, продукт дефосфорилирования адениловых нуклеотидов;
- к эндотелий зависимым механизмам относится действие NO, химически не определенного эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) и простагландинов (разд. 28.8). Эндотелий зависимые механизмы зачастую усиливают первичное метаболическое или адренергически индуцированное усиление кровотока;
- очень важным гладкомышечным регуляторным механизмом в коронарных сосудах является ауторегуляция. Растворение стенок сосудов сразу приводит к повышению тонуса, в то время как ослабление растворения стенок сосудов приводит к реактивному снижению тонуса. Ауторегуляция имеет большое значение для стабилизации кровоснабжения коронарных сосудов в диапазоне перфузионного давления от 60 до 140 мм рт. ст.

Методы. Большое клиническое значение кровоснабжения миокарда и его энергетического обмена привело к разработке целого ряда клинических методов измерения. В настоящее время при катетерных исследованиях сердца в ответвлениях коронарных сосудов можно вводить ультразвуковые зонды (внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ВСУЗИ) и проводить непрерывное измерение кровотока.

Для клинических исследований энергетического обмена и кровоснабжения сердца большое внимание уделяется неинвазивным методикам. В первую очередь здесь стоит упомянуть однофотонную эмиссионную томографию (ОФЭТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) (разд. 8.4),

Закупоренную коронарную артерию можно расширить с помощью баллонной дилатации. Для этого катетер вводят через периферическую артерию и ретроградно через аорту в суженный коронарный сосуд. Наконечник катетера, на котором располагается небольшой баллон, помещают в просвет суженного сосуда. В ходе надувания баллона (при давлении 8–12 бар) сосуд расширяется.

Коротко

Коронарный кровоток

Коронарная циркуляция даже в физиологически нормальных условиях характеризуется высокой степенью потребления кислорода (60–70%). При физической нагрузке она может увеличиваться весьма незначительно (примерно на 20%). Увеличение потребления кислорода миокардом обеспечивается за счет усиления коронарного кровотока (при физической нагрузке примерно в 5 раз).

Практически полное отсутствие энергетических запасов, интенсивное потребление кислорода и компрессия интрамуральных сегментов сосудов во время систолы желудочка требуют тонкой регуляции коронарного кровотока. Это происходит за счет регуляции тонуса гладкомышечных клеток сосудов. Различают системные механизмы регуляции (в основном нервные и гуморальные) и местные регуляторные механизмы (метаболические, эндотелийзависимые и гладкомышечные). В результате ауторегуляции (гладкомышечный механизм) коронарный кровоток стабилизируется в диапазоне значений артериального давления 60–140 мм рт. ст.

Литература

- Beltrame JF, Crea F, Camici P (2008) Advances in coronary microvascular dysfunction. Heart, Lung and Circ 18: 19–27
- Deussen A, Brand M, Pexa A, Weichsel J (2006) Metabolic coronary flow regulation – current concepts. Basic Res Cardiol 101: 453–464
- Duncker DJ, Bache RJ (2008) Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 88: 1009–1086
- Heusch G (2008) Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischemia: benefit from selective bradycardic agents. Br J Pharmacol 153: 1589–1601
- Jafri MS, Dudycha SJ, O'Rourke B (2001) Cardiac energy metabolism: models of cellular respiration. Annu Rev Biomed Eng 3: 57–81
- Rosano GM, Fini M, Caminiti G, Barbaro G (2008) Cardiac metabolism in myocardial ischemia. Curr Pharm Des 14: 2551–2562
- Schäfer A, Bauersachs J (2008) Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis. Curr Vasc Pharmacol 6: 52–60

Глава 28

Кровообращение

Ральф П. Брандес, Руди Буссе

Введение

Господин Г. К., 58 лет, на протяжении очень напряженного рабочего дня испытывал усиливающиеся боли за грудиной, чувство беспокойства и волнение, ухудшение зрения, головокружение, тошноту и одышку. Измеренное врачом «скользкой помощи» артериальное давление оказалось на уровне 218/120 мм рт. ст. При исследовании глазного дна были выявлены недавние кровотечения и отекшие сосочки зрительного нерва, в моче — наличие небольшого количества белка (протеинурия). Пациенту был поставлен диагноз «гипертонический криз», причиной которого могла быть активация симпатической нервной системы, обусловленная стрессом. После введения блокатора кальциевых каналов (нифедипина в дозе 5 мг перорально), вызывающего расширение сосудов и понижение артериального давления, симптомы прошли в течение 30 мин.

28.1. Введение и механика кровотока

Транспортная система кровообращения

Система кровообращения представляет собой регулируемую конвективную транспортную систему, необходимую для поддержания всех жизненно важных функций прежде всего за счет транспортировки газов O_2 и CO_2 , а также питательных веществ и их метаболитов.

Диффузия и конвекция. Транспорт веществ на большие расстояния путем диффузии является весьма медленным процессом. Поскольку время, необходимое для диффузии, увеличивается про-

порционально квадрату расстояния, то молекуле глюкозы, например, для проникновения через стенку капилляра толщиной 1 мкм требуется 0,5 мс, а через стенку желудочка толщиной 1 см — больше чем 15 ч. Конвективный транспорт, т. е. захват частиц молекулами движущейся среды, напротив, переносит кислород из легких в самые отдаленные области организма в течение 20 с (рис. 28.1). На конвективном транспорте основываются другие жизненно важные функции системы кровообращения, например транспорт веществ для поддержания водно-солевого баланса, гормонов, клеток и веществ иммунной системы, а также перенос тепла.

Строение кровеносной системы. Система кровообращения человека, как схематично показано на рис. 28.2, состоит из замкнутой системы крове-

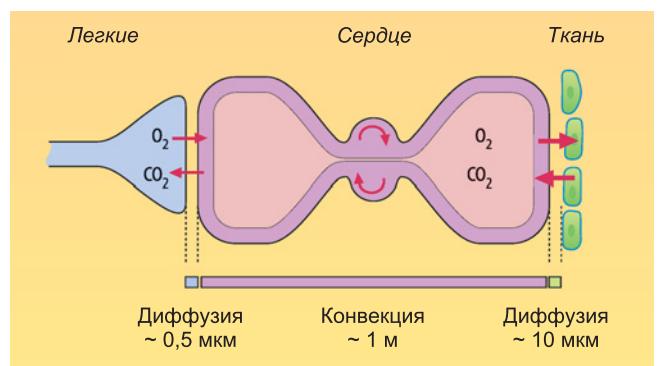


Рис. 28.1. Функция кровеносной системы как системы конвективного транспорта. Поскольку диффузия является очень медленным транспортным процессом, в организме большие расстояния преодолеваются путем конвекции. Транспорт кислорода осуществляется путем диффузии в кровеносной системе только через тонкую альвеолярную мембрану и кровеносные сосуды, особенно капилляры, снабжающие окружающие клетки. Эффективность транспорта к клетке-мишени ограничивается минутным объемом сердца и толщиной капилляров

носных сосудов, расположенных частично параллельно, частично последовательно. За счет работы двух функционально последовательно соединенных насосов, правого и левого желудочков, в этой системе возникает достаточно сильный перепад давления, который поддерживает направленный кровоток. Скорость циркуляции крови приспособливается к необходимому уровню транспортировки дыхательных газов O_2 и CO_2 в соответствии с потребностями тканей.

Участок сосудистого русла между левым желудочком и правым предсердием, состоящий из множества параллельно соединенных областей кровотока в отдельных органах, называют системной циркуляцией или «большим кругом кровообращения». Соответственно под термином «малый круг кровообращения», или «легочная циркуляция», подразумевают часть кровеносной системы, проходящую через легкие. Морфологически в обоих отделах кровеносной системы в качестве типов сосудов различают артерии, артериолы, капилляры, венулы и вены. Функционально в системе кровообращения выделяют три части: артерии и артериолы должны

поддерживать высокое давление в артериальной системе, в то время как капилляры должны как можно меньше препятствовать транспорту веществ путем диффузии. Вены и венулы получают кровь, возвращающуюся к сердцу, и соответственно выполняют депонирующую функцию.

Большой круг кровообращения. Кровь, выбрасываемая в аорту левым желудочком, поступает в крупные артерии, расходящиеся к различным органам (рис. 28.2). Там происходит дальнейшее ветвление этих артерий, и в результате их общее число постоянно растет, а диаметр становится все меньше. От мельчайших артериальных сосудов, артериол, в итоге выходят капилляры, которые образуют густую сеть на функциональных клетках в тканях. В капиллярах, стенки которых состоят лишь из одного клеточного слоя, эндотелия, в обоих направлениях осуществляются обменные процессы между кровью и межклеточным пространством или клетками окружающей ткани.

Из капилляров кровь попадает в венулы, последние объединяются в небольшие вены. При дальнейшем слиянии число вен постоянно уменьшается, а их диаметр увеличивается. Наконец, вены в виде верхней и нижней полых вен впадают в правое предсердие. Портальные системы занимают особое положение, поскольку включают две последовательно соединенные капиллярные сети. Крупнейшей портальной системой организма является портальная система печени, последовательно снабжающая кровью кишечник и печень.

Кровоснабжение органов. С уменьшением диаметра кровеносных сосудов возрастает их сопротивление кровотоку. Общая сумма всех величин сопротивления дает общее периферическое сопротивление (ОПС), которое должно быть преодолено кровью, выталкиваемой из сердца. Поскольку наибольшим сопротивлением кровотоку обладают артериолы и небольшие артерии («резистивные сосуды»), именно в этой области сосудистого русла происходит наиболее заметное снижение артериального давления. Этот механизм обеспечивает во всех областях организма и во всех органах достаточно высокое давление, необходимое для кровоснабжения. Регуляция кровоснабжения в первую очередь осуществляется на уровне органов посредством влияния на резистивные сосуды с помощью нервных и локальных механизмов.

Малый (легочный) круг кровообращения.

В принципе кровеносная система легких имеет сходную с большим кругом кровообращения организацию. Правый желудочек выбрасывает кровь, попадающую в него из правого предсердия, в легочную артерию, от ответвлений которой исходят небольшие легочные артерии, артериолы и капилляры. По четырем крупным легочным венам кровь поступает в левое предсердие, а затем попадает в левый желудочек, замыкая цикл кровообращения.

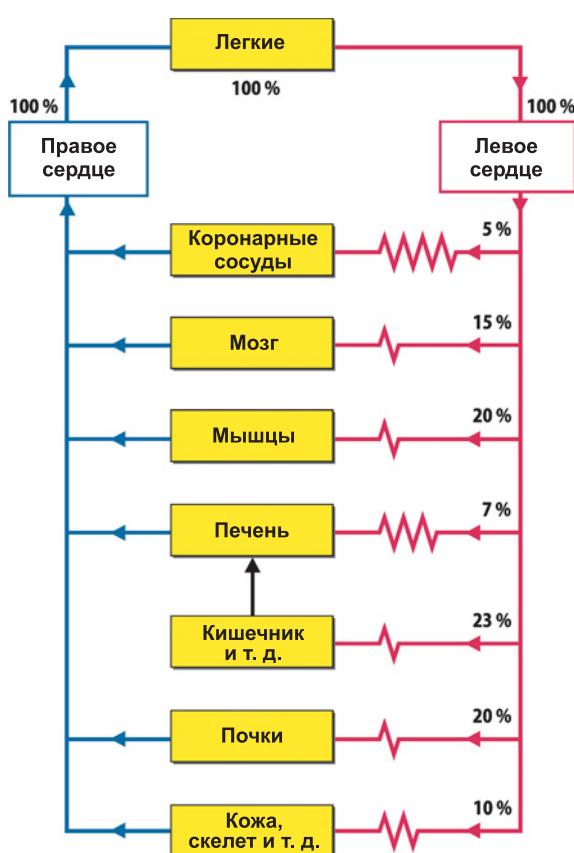


Рис. 28.2. Схема кровеносной системы. Проценты указывают доли минутного объема сердца (МОС), проходящие через различные органы в состоянии покоя. Распределение сердечного выброса в различных органах определяется величиной регионального сопротивления потоку (обозначено длинной ломаной линией) в соединенных параллельно областях снабжения

Лимфатическая система сосудов, связанная с кровеносной системой параллельно, функционирует как дренажная система (разд. 28.4), в которой жидкость из межклеточных пространств накапливается, а затем поступает в кровеносную систему.

Основы потока жидкости в сосудах

! Внутреннее трение текущей крови создает сопротивление, которое определяется разницей давлений и силой кровотока.

Основные гемодинамические величины. Как любая жидкость, кровь имеет внутреннее трение и, следовательно, противодействует потоку из-за трения слоев жидкости, скользящих друг относительно друга. Для преодоления сопротивления необходима разница давлений между началом и концом сосуда, по которому протекает жидкость. Аналогично закону Ома соотношение между движущей разницей давлений ΔP и силой потока I можно представить следующим образом:

$$I = \Delta P / R. \quad (1)$$

Согласно уравнению (1) сопротивление потока R можно рассчитать как частное разницы давлений и силы потока. При этом сила потока I определяется как объем ΔV , проходящий через поперечный срез сосуда за единицу времени (Δt):

$$I = \Delta V / \Delta t. \quad (2)$$

Скорость потока v , напротив, определяется скоростью движения отдельных частиц жидкости, которая в целом различна на разных расстояниях от центра сосуда. Если v — скорость потока на поперечном срезе сосуда Q , то силу потока можно рассчитать следующим образом:

$$I = v \cdot Q. \quad (3)$$

Согласно условию непрерывности в системе, состоящей из трубочек различного диаметра, а следовательно, и в кровеносной системе, сила потока всегда должна быть постоянной на любом сечении системы, вне зависимости от диаметра отдельных труб. Поэтому при постоянном потоке скорость движения жидкости обратно пропорциональна поперечному сечению соответствующего участка. Для системы кровообращения это означает в 800 раз более низкую скорость кровотока в капиллярах по сравнению с аортой, при том что общая площадь сечения капилляров в 800 раз больше, чем поперечное сечение аорты.

Сопротивление потоку в кровеносной системе. Для сосудов, соединенных последовательно, общее сопротивление потоку рассчитывается как

сумма сопротивлений отдельных сосудов. Однако для параллельно соединенных сосудов, например различных сосудов одного органа или сосудов, снабжающих разные системы органов, суммируют показатели проводимости, т. е. величины, обратные сопротивлению:

$$1/R_{\text{общий}} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 \dots \quad (4)$$

Из уравнения (4) следует, что общее сопротивление потоку жидкости нескольких параллельно расположенных сосудов всегда меньше, чем сопротивление каждого отдельного сосуда.

Законы гидродинамики

! Согласно закону Хагена–Пузейля сопротивление потоку в сосуде обратно пропорционально его радиусу в четвертой степени.

Закон трения Ньютона. Этот закон можно выразить следующим образом: между двумя пластинами, расстояние между которыми равно x , находится однородная жидкость. Чтобы сдвигать верхнюю пластину с площадью F по жидкости с постоянной скоростью v , необходимо приложить силу K . Поскольку самые крайние слои жидкости прилегают к пластинам, скорость слоя, граничащего с верхней пластиной, равна v , а скорость слоя, который прилегает к нижней пластине, равна нулю. Из-за трения между отдельными слоями жидкости между двумя пластинами возникает линейный градиент скорости (dv/dx) (рис. 28.3). Если соотношение K/F обозначить как τ (напряжение сдвига или *shear stress*, тау), а градиент скорости dv/dx как γ (скорость сдвига, гамма), то вязкость η (эта) определяется следующим уравнением:

$$\eta = \tau / \gamma. \quad (5)$$

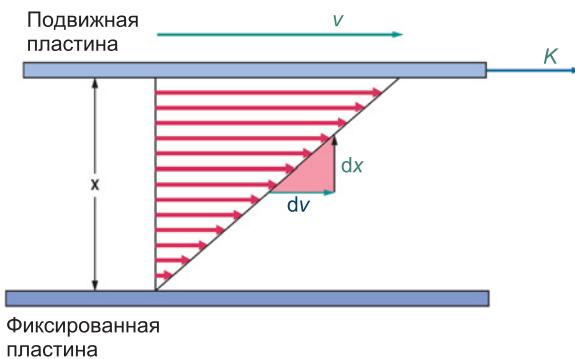
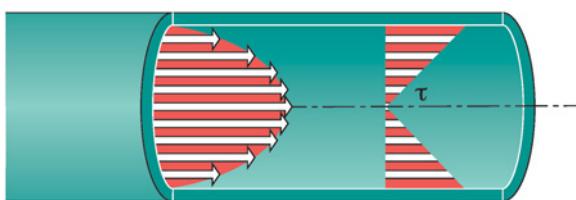


Рис. 28.3. Распределение скорости в однородной жидкости между неподвижной и движущейся пластинами. Напряжение сдвига определяется как сила, приходящаяся на площадь, которая необходима, чтобы передвигать подвижную пластину по жидкости с постоянной скоростью v .

А



Б

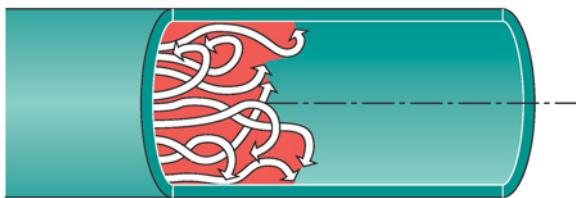


Рис. 28.4. Профили скорости в ламинарном и турбулентном потоках. А. Параболический профиль скорости при стационарном ламинарном потоке в жесткой трубке. Напряжение сдвига (τ) линейно уменьшается по направлению от эндотелия к центральной оси. Б. В турбулентном потоке происходит вихреобразное смешение жидких частиц из отдельных слоев, что приводит к уплощению профиля скорости

Закон Хагена–Пуазейля. В цилиндрическом сосуде при ламинарном потоке, т. е. при потоке, в котором все частицы жидкости движутся параллельно оси сосуда, слои, движущиеся с равной скоростью, расположены концентрически. Слой, непосредственно граничащий со стенкой сосуда, прилегает к стенке, второй слой прилегает к первому слою, третий – ко второму и т. д., телескопически сдвигаясь друг относительно друга таким образом, что возникает параболический профиль скорости с максимумом скорости в осевом потоке (рис. 28.4).

С помощью закона трения Ньютона можно вывести соотношение между величиной силы потока и определяющими ее параметрами как для ламинарного, так и для стационарного, т. е. постоянного потока, в цилиндрическом сосуде (закон Хагена–Пуазейля):

$$I = \frac{r_i^4 \pi \Delta P}{8\eta l}. \quad (6)$$

где ΔP – разница давлений, η – вязкость жидкости, r_i – внутренний радиус, l – длина сосуда. Используя закона Ома (уравнение (1)), из этого равенства можно найти сопротивление потоку:

$$R = \frac{8\eta l}{r_i^4 \pi}. \quad (7)$$

Сила потока и сопротивление ему изменяются соответственно прямо или обратно пропорционально радиусу сосуда в четвертой степени.

■■■ Напряжение сдвига как стимул для эндотелия (рис. 28.4). Из уравнения (7) можно видеть, что напряжение сдвига неодинаково на всем поперечном сечении сосуда. Он скорее (так же как и градиент скорости) изменяется линейно от нулевых значений в середине сосуда до максимального уровня у стенки. При этом важную биологическую роль играет напряжение сдвига у внутренней стенки сосуда, проявляющееся как вязкое сопротивление движущегося потока крови (*viscous drag*) и воздействующее на поверхность клеток эндотелия, обращенную к просвету сосуда. Это пристеночное напряжение сдвига, которое уменьшается пропорционально кубу радиуса сосуда, стимулирует образование клеток эндотелия и выделение важных антиатеросклеротических веществ, таких как оксид азота (NO) и простациклин (PGI₂) (разд. 28.8). Вазопротекторный эффект физических нагрузок в крупных артериях в основном можно объяснить увеличением пристеночного напряжения сдвига. Напротив, атеросклероз развивается в местах с особенно низким пристеночным напряжением, в т. ч. в местах разветвления сонной и межреберных артерий.

Условия потока в кровеносной системе

! Закон Хагена–Пуазейля строго соблюдается только для стационарного ламинарного потока однородной жидкости в жестком сосуде.

Отклонения от закона Хагена–Пуазейля.

В большинстве сосудов (артериях, артериолах, капиллярах и венах, идущих к сердцу) поток является не стационарным, а скорее пульсирующим. Профиль потока при пульсации сильно отклоняется от параболы, а сопротивление оказывается больше, чем рассчитываемое по закону Хагена–Пуазейля. Кроме того, даже при стационарном потоке из-за многочисленных разветвлений сосудистого русла невозможно образование параболического профиля потока. Наконец, кровь представляет собой суспензию частиц в жидкости, т. е. является гетерогенной (неньютоновской) жидкостью. Поэтому вязкость крови – величина не постоянная и зависит от условий потока.

Несмотря на эти ограничения, закон Хагена–Пуазейля может быть использован для количественных оценок в физиологии кровеносной системы. Так, зависимость сопротивления потока от радиуса сосуда в четвертой степени объясняет тот факт, что наибольшее в кровеносной системе сопротивление потоку оказывается в области артериол и капилляров и что даже небольшие изменения тонуса стенок артериол вызывают значительные изменения сопротивления, а следовательно, и кровоснабжения органа.

Ламинарный и турбулентный потоки. В определенных условиях ламинарный поток может превращаться в турбулентный. При уплощении профиля потока возникают завихрения, в которых частицы жидкости движутся не только параллельно, но и перпендикулярно оси сосуда. Существующее в ламинарном потоке соотношение между силой по-

тока и разницей давлений не сохраняется, поскольку из-за образования завихрений возникает дополнительная потеря энергии с выделением тепла. В таком потоке разница давлений приблизительно пропорциональна квадрату силы потока (рис. 28.4).

Переход от ламинарного потока к турбулентному зависит от внутреннего диаметра сосуда ($2r_i$), от скорости потока в поперечном сечении (v), а также от плотности (ρ) и вязкости жидкости. Безразмерное число Рейнольдса (Re) объединяет эти параметры:

$$Re = 2r_i v / \eta. \quad (8)$$

Если число Рейнольдса превышает критическое значение 2000–2200, то ламинарный поток переходит в турбулентный. Этот показатель значительно повышается в проксимальных участках аорты и легочной артерии при выбросе крови из желудочеков, в результате на некоторое время там возникают турбулентные потоки. При увеличении скорости потока (например, при стенозе сосудов) или при пониженной вязкости крови (например, при тяжелых формах анемии) в артериях, расположенных далеко от сердца, формируются турбулентные потоки, которые создают шумы при аусcultации

Мнимая вязкость

! Вязкость крови увеличивается вместе с гематокритом и зависит от свойств потока.

Вязкость крови в крупных сосудах. Поскольку кровь состоит из плазмы и корпскулярных частиц, она представляет собой гетерогенную жидкость, которая не подчиняется законам Ньютона (неньютоновскую жидкость) и обладает переменной вязкостью. Эта так называемая кажущаяся или мнимая вязкость сильно зависит от числа находящихся в ней клеток, т. е. от гематокрита, а также от содержания белка в плазме. В крупных сосудах с большой скоростью кровотока и при нормальном гематокrite вязкость крови составляет примерно 3–4 мПа · с, вязкость плазмы — всего 1,2 мПа · с, что близко к соответствующим значениям для воды (1,0 мПа · с при 4 °C).

При низкой скорости потока и соответственно более низком напряжении сдвига вязкость крови сильно возрастает. Увеличение вязкости при сниженной скорости потока прежде всего основано на обратимой агрегации эритроцитов (в виде «монетных столбиков») в результате обратимого спшивания в сеть с высокомолекулярными белками плазмы (фибриноген, α_2 -макроглобулин и др.). Эти скопления прежде всего образуются в посткапиллярных венулах при различных формах нарушений кровообращения, способствуют застою и ухудшению микроциркуляционной перфузии.

Текучесть эритроцитов. Еще одна причина аномального поведения потока крови связана со способностью эритроцитов деформироваться (текучесть). При высоком напряжении сдвига кровоток в меньшей степени соответствует супензии жестких частиц в жидкости, а скорее напоминает эмульсию, т. е. супензию капель жидкости. При увеличении напряжения сдвига за счет ориентации и деформации эритроцитов в потоке происходит ослабление гидродинамического эффекта, оказываемого супендированными эритроцитами на слои жидкости, движущиеся относительно друг друга, и, следовательно, мнимая вязкость крови снижается.

Эффект Фареуса–Линдквиста. Высокая текучесть эритроцитов является причиной и другого феномена, который можно наблюдать в кровеносных сосудах диаметром меньше 300 мкм, — это осевая миграция эритроцитов. Они мигрируют от краевой зоны сосуда, для которой характерны высокий градиент скорости и напряжение сдвига к его центральной оси, где напряжение сдвига намного меньше. Это приводит к формированию бедной клетками краевой зоны, которая, имея низкую вязкость, способствует продвижению столбиков клеток в центре сосуда. Этот эффект приводит к значительному понижению вязкости по мере уменьшения диаметра сосуда до тех пор, пока кажущаяся вязкость при диаметре 5–10 мкм станет лишь незначительно больше, чем вязкость жидкости без клеток (рис. 28.5). Снижение вязкости крови при уменьшении диаметра сосудов называется эффектом Фареуса–Линдквиста.

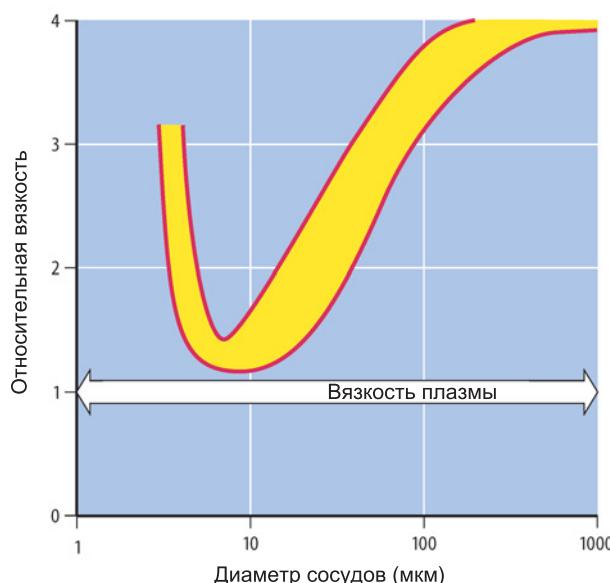


Рис. 28.5. Зависимость вязкости крови от диаметра сосудов. При уменьшении диаметра сосудов снижается вязкость крови (желтая область), которая достигает минимума при диаметре 4–10 мкм (эффект Фареуса–Линдквиста)

■■■ Даже в капиллярах, по которым эритроциты проходят «строем», из-за экстремального изменения их формы (форма капли, форма парашюта) происходит образование краевой зоны плазмы, имеющей низкую вязкость. Только в сосудах диаметром менее 4 мкм эритроциты не деформируются, так что кажущаяся вязкость жидкости резко повышается. Осевая миграция эритроцитов также служит причиной того, что гематокрит оказывает лишь весьма ограниченное воздействие на вязкость жидкости в сосудах микроциркуляторного русла и, следовательно, на величину периферического сопротивления.

Коротко

Закономерности кровотока в сосудах

Сила потока крови является частным разницей давлений и сопротивления потоку.

Из условия непрерывности следует, что средняя скорость потока обратно пропорциональна суммарному поперечному сечению сосудов.

Согласно закону Хагена–Пузейля сопротивление потоку прямо пропорционально вязкости текущей жидкости и длине трубы, а также обратно пропорционально радиусу сосуда в четвертой степени. Закон Хагена–Пузейля работает только для стационарного ламинарного потока однородной жидкости в жестком сосуде и поэтому применим к потоку крови в очень ограниченной степени. Однако он объясняет, почему основное сопротивление потоку локализовано в артериалах.

Если число Рейнольдса превышает критическое значение 2000–2200, то ламинарный поток переходит в турбулентный.

Кажущаяся вязкость

Минимальная вязкость крови в крупных сосудах составляет 3–4 мПа · с. При снижении скорости потока и низком напряжении сдвига кажущаяся вязкость сильно возрастает из-за формирования обратимых агрегатов эритроцитов. В кровеносных сосудах диаметром менее 300 мкм эритроциты движутся главным образом в осевом потоке. Из-за образующейся в результате бедной клетками краевой зоны минимальная вязкость значительно снижается. Уменьшение минимальной вязкости крови с уменьшением диаметра сосудов называется эффектом Фареуса–Линдквиста.

28.2. Свойства стенок сосудов и артериальная гемодинамика

Натяжение стенок сосудов

! Трансмуральное давление создает при растяжении стенок сосудов тангенциальное напряжение стенок, т. е. разнонаправленную нагрузку, которая должна выдерживаться структурными элементами стенки сосудов.

Трансмуральное давление. Растяжение сосуда в основном определяется трансмуральным давлени-

ем, а также растяжимостью сосудов. Трансмуральное давление (P_{tm}) отражает разницу между интравазальным (внутрисосудистым) и экстравазальным давлением сосудов ($P_{tm} = P_i - P_e$). Поскольку во многих тканях экстравазальное давление (давление в ткани) очень низкое, в большинстве артерий можно почти без погрешности приравнять интравазальное давление к трансмуральному. Исключением являются области снабжения сердца или скелетных мышц, в которых во время сокращения развивается высокое тканевое давление, вследствие чего может происходить уменьшение диаметра сосудов или их полный коллапс. В венах, а также в легочном сосудистом русле, испытывающем во время дыхательного цикла значительные колебания экстравазального давления альвеолярного пространства, трансмуральное давление, а вместе с тем и наполнение сосудов определяются экстравазальным давлением.

Тангенциальное напряжение стенок σ (сигма). Из-за растягивающего трансмурального давления в стенке сосуда возникает тангенциальное напряжение, которое зависит от трансмурального давления P_{tm} , толщины стенки h и внутреннего радиуса сосуда r_i :

$$\sigma_t = \frac{P_{tm} \cdot r_i}{h}. \quad (9)$$

■■■ Тангенциальное напряжение стенки в итоге представляется собой направленную по окружности растягивающую нагрузку, которая поддерживается структурными элементами стенки сосуда (см. также напряжение стенки в полом пространстве; разд. 26.2). При заданном трансмуральном давлении наибольшее напряжение стенки сосуда наблюдается при максимальном его расширении (увеличение внутреннего радиуса r_i и уменьшение толщины стенки h при постоянном объеме стенки), а наименьшее напряжение — при максимальной вазоконстрикции. При максимальном расширении сосуда натяжение его стенки определяется пассивными структурными элементами (эластиновыми и коллагеновыми волокнами), при максимальном сужении (сокращении) сосуда его гладкая мускулатура должна активно создавать общее напряжение стенки и поддерживать его.

Коэффициент объемной упругости и растяжимость. Эластические свойства сосудов можно количественно вывести с использованием коэффициента объемной упругости E' . Он определяется как отношение изменения давления к соответствующему изменению объема:

$$E' = \frac{\Delta P}{\Delta V}. \quad (10)$$

Растяжимость С (эластическая растяжимость) представляет собой величину, обратную E' , и используется в клинической практике для определения степени растяжения отдельных участков или всего сосудистого русла.

Модуль объемной упругости κ (капа) определяется как отношение изменения давления к относительному изменению объема участка сосуда:

$$\kappa = \frac{\Delta P}{\Delta V} \cdot V = E'V. \quad (11)$$

Скорость пульсовой волны c , распространяющейся по артериальной системе при каждом сокращении сердца (см. ниже), рассчитывают из модуля объемной упругости κ и плотности массы ρ :

$$c = \sqrt{\frac{\kappa}{\rho}}. \quad (12)$$

■■■ Уравнение (12) в основном соответствует формуле, выведенной Ньютона для скорости звука. Его значение заключается в том, что по результатам измерения скорости пульсовых волн можно сделать вывод об эластических свойствах артерий.

28.1. Аневризмы сосудов

Симптомы. Аневризмой называют постоянно существующее ограниченное расширение кровеносного сосуда. В клинической практике имеют значение прежде всего аневризмы в области грудной и брюшной аорты и в артериях основания мозга.

Причины. Расширение может возникать из-за нарушения структуры сосуда (мешотчатые аневризмы артерий основания мозга), вследствие хронического воспаления его стенок (вызванного грибами или бактериями) или в результате врожденной слабости коллагеновой соединительной ткани (синдром Марфана). Однако важнейшей причиной возникновения аневризм аорты является взаимодействие атеросклероза и гипертонии: ухудшение условий диффузии из-за уплотнения интимы сосуда при развитии атеросклероза приводит к нарушению снабжения медией сосуда кислородом и питательными веществами. В результате возникает обусловленная гипоксией дегенерация среднего слоя сосудистой стенки (в т. ч. кистозный **медианекроз Эрдгейма–Гзеля**). Происходит активация ферментов, разрушающих матрикс (металлопротеиназ) в атеросклеротических бляшках. Утрата структурных элементов матрикса (эластиновых и коллагеновых волокон) приводит к нестабильности структуры стенки сосудов и его расширению. Усиливающееся по **закону Лапласа** напряжение при выпячивании стенки ускоряет этот процесс, что ведет к разрыву аневризм аорты диаметром более 5 см в 10% случаев за год. Это осложнение до сих пор в большинстве случаев имеет летальный исход.

Пульсовые волны

! Ритмичное опорожнение камер сердца вызывает пульсовые волны в аорте и легочной артерии, распространяющиеся на капилляры.

Возникновение пульсовых волн. Выброс ударного объема крови в аорту приводит к ускорению кровотока и, вследствие инерции движения крови, к повышению давления в проксимальной части аорты. Повышение давления приводит к растяжению эластичной стенки аорты и к расширению просвета сосуда, в котором накапливается часть перекачанного объема. Именно благодаря этому механизму, называемому также функцией ресивера, изменение артериального давления во время систолы оказывается значительно меньше, чем в жестком сосуде: не происходит ускорения столба жидкости во всем сосудистом русле. Градиент давления, образующийся между первым и следующим сегментами аорты, вызывает ускорение и дальнейшее продвижение накопленного объема крови во второй сегмент. В последующих сегментах аорты описанные процессы повторяются. Накопление, изгнание и дальнейшее распространение, разделенные для простоты изложения на этапы, в действительности являются одновременными событиями, которые постоянно происходят в кровеносной системе с определенной скоростью в виде пульсовых волн (рис. 28.6). Скорость распространения таких волн (4–6 м/с в аорте) нельзя путать со значительно более низкой скоростью кровотока (в среднем 15–20 см/с в центре аорты).

Пульсирование давления, кровотока и поперечного сечения. В каждом участке сосудистого русла, через который проходит пульсовая волна, можно обнаружить три основных взаимосвязанных волновых феномена: пульсирование давления, кровотока и поперечного сечения сосуда (пульсирование объема). Пульсации представляют собой локально регистрируемые волнообразные изменения

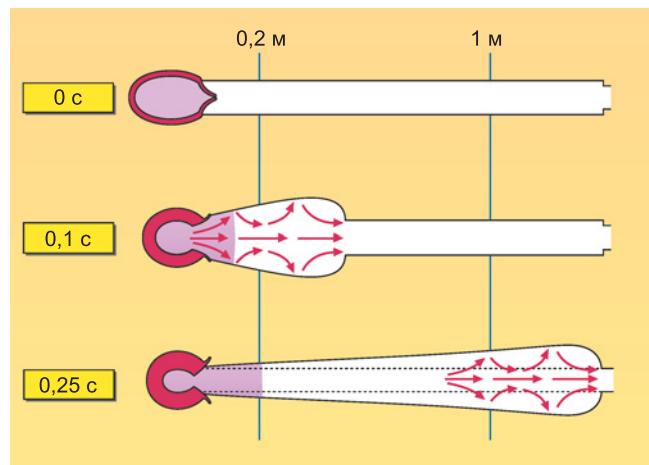


Рис. 28.6. Схематичное изображение распространения пульсовых волн в артериальной системе. При длительности систолы 0,25 с пульсовая волна в конце систолы уже успевает пройти по всей артериальной системе (до артерий ног). Выброшенная желудочком кровь (розовые области) в конце систолы удаляется от сердца примерно на 20 см

давления, кровотока и поперечного сечения сосуда. Если пульсовые волны проходят только в прямом направлении, три формы пульсации отображаются точно совпадающими графиками. Однако в артериальной системе этого никогда не происходит.

Отражение волн

! В местах, где меняется волновое сопротивление, происходит отражение пульсовых волн.

Волновое сопротивление. Соотношение амплитуды давления волны ΔP к амплитуде силы потока ΔI обозначается как волновое сопротивление Z (волновой импеданс).

Волновое сопротивление меняется при разветвлении сосудов, изменении их поперечного сечения, толщины стенки или эластичности. По направлению к периферическим артериям волновое сопротивление увеличивается отчасти равномерно, отчасти скачкообразно, так что во многих местах происходит отражение волн. Волны, проходящие по перipherии, и отраженные волны, идущие по направлению к сердцу, накладываются друг на друга. Поскольку при движении волн в противоположном направлении волновые давления складываются, в то время как сила потока вычитается, пульсации давления и кровотока в артериальной системе отображаются различными графическими траекториями.

Периферическое сопротивление потоку в артериальной системе обусловлено пространственно разделенными участками отражения пульсовой волны. Из-за отражения положительных волн на перipherии и почти одновременно следующего за этим наложения друг на друга поступающих и отраженных волн в периферических импульсах происходит увеличение амплитуды пульсирования давления и снижение амплитуды пульсирования кровотока. Это наложение волн, а также увеличение волнового сопротивления на перipherии, обуславливающее трансформацию давления, служит причиной увеличения систолического максимума давления в бедренных артериях.

Пульсирование кровотока

! У взрослого человека в состоянии покоя пиковая интенсивность кровотока при пульсировании в аорте достигает значений 500–600 мл/с.

Центральное пульсирование кровотока. Пульсирующий выброс крови из левого желудочка вызывает пульсирование кровотока в аорте. Уже к концу первой трети или четверти систолы интенсивность кровотока достигает своего максимального значения. Почти треугольная по форме площадь под графиком силы кровотока, расположенная

выше нулевой линии, соответствует ударному объему сердца. В конце систолы и, следовательно, в конце пульса кровотока наблюдается короткий обратный ток в направлении захлопывающегося клапана аорты. Обратный поток становится причиной возникновения зубца, отмечаемого на графике центрального пульсирования давления. У взрослого человека максимальная скорость кровотока при его пиковой интенсивности в аорте, равной примерно 500–600 мл/с, и объеме аорты около 5 см², составляет 120 см/с (600 : 5). Критическое число Рейнольдса при этом значительно превышено: возникает турбулентность, а профиль скорости становится плоским.

Средняя скорость кровотока составляет примерно 15–20 см/с. Кровь, выталкиваемая желудочком, в конце систолы находится на расстоянии не более 20 см от клапана аорты, в то время как пульсовая волна к этому моменту уже успевает пройти через всю артериальную систему, а отраженные волны — вернуться к сердцу. Таким образом, длина пульсовой волны оказывается больше максимально-го расстояния в артериальной системе (от сердца до стопы). Это означает, что в конце систолы все сосуды артериальной системы в различной степени расширены пульсовой волной и участвуют в накоплении крови (рис. 28.6).

Периферическое пульсирование кровотока. Пульсирование кровотока в периферических отделах главных артерий (брюшной, подвздошной, бедренной и большеберцовой) характеризуются ранней диастолической фазой обратного тока и следующей за ней фазой продвижения крови вперед. Эти фазы движения обратного и прямого тока крови легко обнаружить в брюшной артерии, а в бедренной они выражены сильнее всего. Затем амплитуды движения вновь уменьшаются, однако в периферических сосудах, таких как задняя большеберцовая артерия, все еще сохраняется диастолическая фаза обратного кровотока (рис. 28.8).

Пульсация давления

! Амплитуда пульсации давления в аорте составляет примерно 40 мм рт. ст. Она зависит от диастолического артериального давления; зубец обозначает конец систолы.

Пульсация давления вблизи сердца. Самый низкий уровень пульсового давления в конце диастолы или до начала систолического увеличения называется диастолическим артериальным давлением, а максимальное значение давления в систоле — систолическим артериальным давлением. У молодого взрослого человека диастолическое давление в восходящей аорте составляет примерно 80 мм рт. ст., систолическое давление — примерно 120 мм рт. ст. Разницу между ними называют ам-

плитудой артериального давления. Под средним артериальным давлением понимают среднее значение давления за определенный временной промежуток, например на протяжении одного пульса или серии. Оно определяется путем интеграции графиков пульсации давления. Среднее артериальное давление (P_m) можно приблизительно рассчитать как $P_{диаст} + 1/3$ амплитуды артериального давления.

Форма пульсации давления в восходящей аорте характерно отличается от соответствующего графика силы кровотока во время систолы (рис. 28.7). Это связано с положительными отраженными волнами, которые незадолго до начала фазы изгнания накладываются на первичный пульс давления и, таким образом, сдвигают кривую давления вверх.

Пульсация давления вдали от сердца. Зубец, который обозначает конец систолы в графиках пульсации давления в аорте, из-за сильного затухания высокочастотных компонентов волны не обнаруживается в артериях конечностей. Типичной особенностью пульсации давления в артериях ног является дикротия (раздвоение пульсовой волны).

■ Второй пик, возникающий из-за отраженных волн, обычно очень слабо выражен в бедренной артерии. В дистальных артериях бедра, например в задней большеберцовой артерии, дикротия, напротив, очень заметна (рис. 28.7). По мере удаления от сердца за счет наложения периферических и отраженных волн происходит увеличение систолической амплитуды, которое может вызвать у молодых взрослых людей повышение систолического давления с 120 мм рт. ст. в дуге аорты до 160 мм рт. ст. в задней большеберцовой артерии. Причиной является, с одной стороны, наложение отраженных волн и волн, идущих к периферии, а с другой стороны, «трансформация» пульсации давления за счет увеличения волнового сопротивления на периферии.

Скорость пульсовых волн. Как упоминалось выше, по скорости распространения пульсовой волны при учете места, давления и возраста можно сделать вывод об эластических свойствах артерий. По мере удаления от сердца скорость пульсовых волн возрастает. У молодого человека в аорте она составляет 4–6 м/с, в бедренной артерии — примерно 7 м/с, а в большеберцовой артерии — 9–10 м/с. Увеличение скорости пульсовой волны в направлении к периферии, с одной стороны, связано с увеличением модуля упругости, т. е. уменьшением растяжимости при переходе от эластических артерий к мышечным, а с другой стороны, с увеличением соотношения толщины стенки и радиуса на периферии. Это способствует большему снижению растяжимости и увеличению скорости распространения волн.

Кроме того, скорость пульсовых волн увеличивается при повышении среднего артериального давления, поскольку при расширении артерий увеличивается модуль упругости. При повышении давления на 10 мм рт. ст. происходит увеличение скорости пульсовых волн на 0,4–0,8 м/с. Скорость

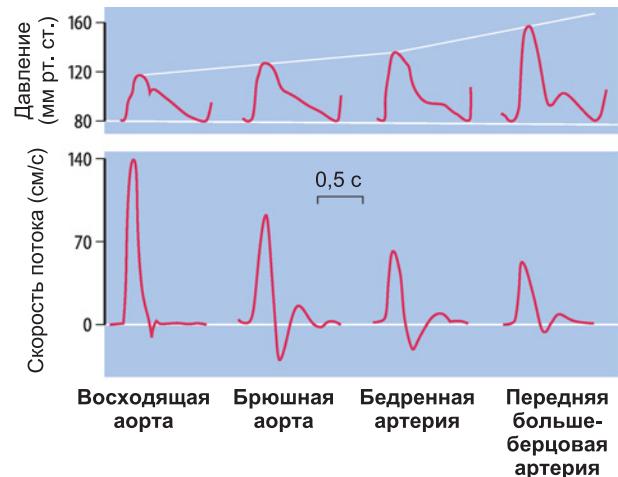


Рис. 28.7. Схема форм пульсовых волн давления и потока в артериях у молодого взрослого человека. В то время как амплитуда пульсации давления в артериях увеличивается в направлении к периферии, амплитуда пульсации скорости потока уменьшается

пульсовых волн изменяется также с возрастом, в основном в области эластических артерий. Это увеличение (в аорте примерно с 5 м/с у 20-летнего человека до 9 м/с у 70-летнего) основывается на возрастном изменении структуры стенок артерий, главным образом на истончении эластических и уплотнении коллагеновых волокон.

Распределение давления и кровотока в сосудистом русле

! Наибольшее сопротивление кровотоку наблюдается в терминальных артериях и артериолах.

Снижение давления в сосудистой системе. При прохождении через аорту, а также крупные и средние артерии из-за низкого сопротивления потоку среднее артериальное давление падает весьма незначительно (на 5–7 мм рт. ст.). Только в мелких артериях снижение давления на единицу длины сосуда, пропорциональное сопротивлению потоку в единицу времени при заданной силе тока, усиливается и достигает максимума в **резистивных сосудах** (рис. 28.8). К последним можно отнести терминальные артерии и артериолы. Из-за того что резистивные сосуды в меньшей степени соединены параллельно и в связи с их большей длиной по сравнению с капиллярами, падение давления здесь оказывается больше чем в два раза по сравнению с падением давления в тонких капиллярах.

Благодаря активному изменению диаметра этих сосудов периферическое сопротивление потоку можно значительно варьировать. Таким образом, сужение резистивных сосудов приводит к еще большему падению давления в них и, следовательно, к снижению давления в капиллярах. Расширение резистивных сосудов, напротив, со-

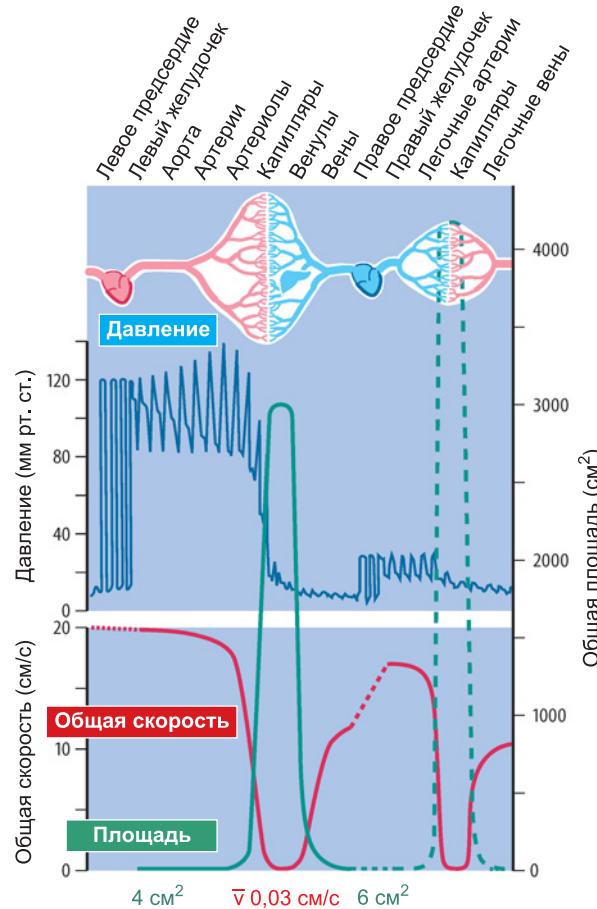


Рис. 28.8. Распределение давления, суммарной площади поперечного сечения и средней скорости потока в сердечно-сосудистой системе. На рисунке схематично представлены внутрисосудистое давление, скорость кровотока и общая площадь поперечного сечения в большом и малом кругах кровообращения. Максимальная площадь поперечного сечения приходится на область венул, поэтому скорость потока достигает здесь минимума

проводится повышением капиллярного давления (**рис. 28.9**). Поскольку фильтрационное давление в микроциркуляторном русле во многом определяется капиллярным давлением (разд. 28.4), в капиллярах происходит более интенсивная ультрафильтрация плазмы. Например, резкое увеличение объема бедра после интенсивной езды на велосипеде является следствием усиленной транскапиллярной фильтрации в функционирующей мускулатуре, что в свою очередь оказывается следствием расширения резистивных сосудов.

Общее периферическое сопротивление. Со-вокупность сопротивлений потоку во всех отделах сосудистого русла в системной циркуляции дает в сумме общее периферическое сопротивление. Оно рассчитывается как частное артериально-венозной разницы в давлении (среднее давление в аорте — среднее давление в правом предсердии) и минутного объема сердца (сердечного выброса). В целом на терминальные артерии и артериолы приходится

примерно 45–55%, на капилляры — приблизительно 20–25%, а на венулы — около 3–4% от общего периферического сопротивления. На средние и крупные вены приходится только около 3% общего сопротивления.

Скорость потока. Как указано в уравнении (4), средняя скорость потока при заданной интенсивности потока обратно пропорциональна общей площади поперечного сечения. Хотя в капиллярах наблюдается наибольшая степень ветвления во всей кровеносной системе, из-за большого суммарного диаметра посткапиллярных венул этой области имеется наибольшая общая площадь поперечного сечения, а средняя скорость потока, следовательно, наиболее низкая. При заданной общей площади поперечного сечения $0,3 \text{ м}^2$ и минутном объеме сердца 5,6 л/мин средняя скорость потока будет равна примерно 0,003 см/с (рис. 28.8).

Систолическое и диастолическое артериальное давление. Значение каждого параметра артериального давления зависит от различных компонентов: среднее артериальное давление (САД) в соответствии с законом Ома является произведением минутного объема сердца (МОС) и общего периферического сопротивления (ОПС).

Прерывистый характер выброса крови сердцем обусловливает колебания артериального давления вокруг среднего артериального давления, причем амплитуда пульсирования давления сильно зави-

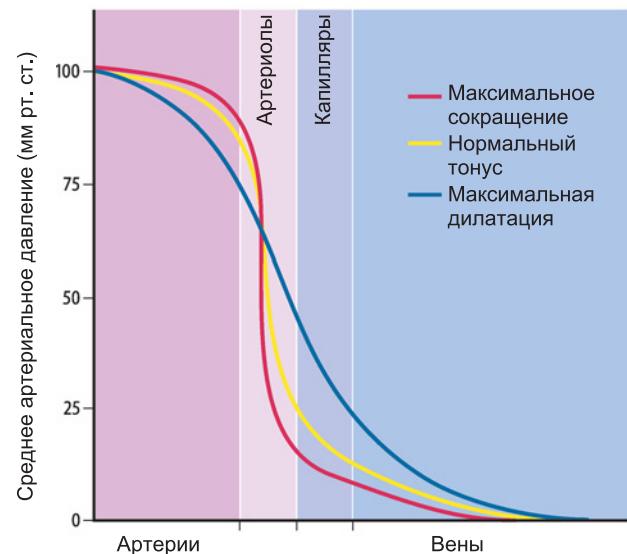


Рис. 28.9. Падение давления в сосудистом русле при максимальном расширении или сужении резистивных сосудов. Из-за высокого сопротивления внутрисосудистое давление сильно падает в артериолах. При расширении артериол происходит уменьшение их относительного вклада в общее сопротивление. В соответствии с увеличением доли от общего сопротивления в вышележащих артериях и нижележащих капиллярах изменение внутрисосудистого давления частично смещается в эти области

сит от эластичности аорты и крупных артерий. Утрата эластичности, например вследствие физиологического процесса старения, уменьшает емкость сосудов и приводит к увеличению пульсации давления. Систолическое давление увеличивается при одновременном снижении диастолического. Большой ударный объем и малая продолжительность систолы также приводят к повышению систолического артериального давления, что можно наглядно продемонстрировать при интенсивной физической работе. Из-за одновременного снижения периферического сопротивления при увеличении минутного объема сердца среднее артериальное давление повышается незначительно, однако систолическое давление зачастую достигает показателей выше 160 мм рт. ст.

Во время диастолы давление, накопленное в аорте, постепенно падает. Степень и скорость его снижения, помимо прочего, зависят от периферического сопротивления. Поскольку при низкой частоте сердечных сокращений диастолическое снижение артериального давления происходит соответственно в течение более долгого времени, в таких условиях чаще встречаются более низкие показатели диастолического давления.

Коротко

Эластичность сосудов и артериальная гемодинамика

Трансмуральное давление представляет собой разницу между экстравазальным (внесосудистым) и интравазальным (внутрисосудистым) давлением. Тангенциальное напряжение стенок сосудов определяется трансмуральным давлением, внутренним радиусом и толщиной стенки. Коэффициент объемной упругости E' , который находится как соотношение изменения давления и соответствующего изменения объема, служит мерой определения эластических свойств сосуда; его обратное значение, растяжимость C , обозначает упругую растяжимость сосуда.

Три основных явления, сопровождающих пульсовую волну, — пульсация давления, кровотока и по-перечного сечения сосудов (пульсация объема). Пульсовая волна отражается в тех участках, где изменяется волновое сопротивление. Наложение отражающихся пульсовых волн на волны, идущие к перipherии, а также увеличение волнового сопротивления волн на перipherии артериальной системы приводят к увеличению амплитуды пульсации давления и уменьшению амплитуды пульсации кровотока. Скорость пульсовых волн в аорте составляет примерно 4–6 м/с и повышается почти в два раза в перipherических артериях вследствие сниженной растяжимости.

Зубец отмечает конец систолы на центральном графике пульсации давления. Максимальная точка криоя соответствует систолическому артериальному давлению, минимальная точка в конце диастолы —

диастолическому артериальному давлению. У здорового взрослого человека в покое систолическое артериальное давление составляет примерно 120 мм рт. ст., а диастолическое — 80 мм рт. ст.

Терминалные артерии и артериолы создают 45–55% общего перipherического сопротивления сосудов и называются резистивными сосудами. Поскольку общая площадь поперечного сечения максимальна в области посткапиллярных венул, то здесь наблюдается самая низкая средняя скорость потока.

28.3. Система низкого давления

Характеристика системы низкого давления

! Система низкого давления образует функциональное единство; она содержит примерно 85% всего объема крови и обладает в 200 раз большей эластичностью, чем артериальная система.

Определения. Систему низкого давления отличают от системы высокого давления:

- Система низкого давления определяется функционально. Она охватывает все вены, правое предсердие, сосуды легких, левое предсердие, а во время диастолы и левый желудочек. В этих отделах кровеносной системы среднее давление обычно не превышает 20 мм рт. ст.
- Система высокого давления объединяет левый желудочек во время систолы, а также артериальную систему большого круга кровообращения до артериол. Среднее давление здесь составляет 60–100 мм рт. ст.

В то время как среднее давление в артериальной системе в первую очередь является давлением, генерируемым гидродинамически, и высчитывается из произведения минутного объема сердца и перipherического сопротивления (см. уравнение (1)), в системе низкого давления гидродинамический компонент давления из-за низкого сопротивления потоку делает его вклад в величину среднего давления весьма незначительным. В первую очередь при заданной растяжимости сосудов оно зависит от наполнения кровью.

Поскольку система низкого давления содержит примерно 85% от всего объема крови и обладает в 200 раз большей эластичностью, чем артериальная система, изменения объема в основном должны происходить в системе низкого давления. Таким образом, при острой потере 1 л крови теряется 5 мл из артериальной системы и 995 мл из системы низкого давления.

Давление в системе низкого давления. При горизонтальном положении тела во внегрудных венах наблюдается плавный градиент давления по направлению к груди. Если давление в посткапиллярных венулах еще находится в пределах 15–20 мм

рт. ст., то в мелких венах оно падает до 12–25 мм рт. ст., а в крупных внегрудных венах (например, в нижней полой вене) — до 10–12 мм рт. ст. В связи со значительным сопротивлением потоку, создающим узкое отверстие для сосудов в диафрагме, в задней полой вене непосредственно перед прохождением через диафрагму происходит достаточно резкое падение давления до 5–6 мм рт. ст. В правом предсердии среднее давление составляет примерно 3–5 мм рт. ст., причем этот показатель можно рассматривать как временное среднее значение при среднем положении при дыхании.

Центральным венозным давлением называют среднее давление в крупных венах, расположенных вблизи сердца, которое с хорошим приближением можно приравнять к давлению в правом предсердии. Для измерения в клинических условиях используется трубка, заполненная стерильным солевым раствором и соединенная с центрально расположенным катетером в вене. Высота столба жидкости в трубке показывает — по отношению к высоте расположения сердца — центральное венозное давление в сантиметрах водного столба.

28.2. Артериовенозные шунты сердца

Под этим понятием подразумеваются связи между артериальной и венозной системами. Они могут иметь первичное происхождение, например сердечные шунты (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок) и открытый артериальный проток (*ductus arteriosus botalli*).

На практике используют медицинские (ятрогенные) шунты, например соединение вены и артерии в руке для стимуляции гемодиализа, или происходит непреднамеренное образование фистулы между артерией и бедренной веной после катетерного исследования сердца.

В связи с высоким градиентом внутрисосудистого давления в шунте наблюдается непрерывный сильный систолический и диастолический кровоток, который выявляется при пальпации и аусcultации как сильная вибрация. При этом сильный кровоток вызывает ремоделирование стенки сосуда, при котором радиус сосуда медленно увеличивается, а в периферических фистулах скорость кровотока может достичь показателя более 1 л/мин. Причиной ремоделирования является высокое напряжение сдвига в сосуде, из-за которого и происходит высвобождение оксида азота (NO) эндотелием, а также выработка ферментов (например, матриксных металлопротеиназ), разрушающих соединительную ткань кровеносных сосудов.

При повышении артериального давления дистально от фистулы в венозной системе возникает хроническая венозная недостаточность с периваскулярным фиброзом и склерозированием. Шунты с кровотоком 1 л/мин и более представляют значительную объемную нагрузку для левого предсердия, что может привести к недостаточности миокарда.

Влияние работы сердца

! Работа сердца влияет на центральное венозное давление и определяет форму венного пульса.

Статическое давление. Наряду с наполнением и эластичностью сосудов системы низкого давления величину центрального венозного давления также определяет выброс крови из сердца. Это становится особенно явным при резкой остановке сердца. При выбросе крови из артериальной системы в систему низкого давления во всем сосудистом русле возникает статическое или среднее давление наполнения, равное приблизительно 6–7 мм рт. ст. Статическое давление примерно на 2–4 мм рт. ст. выше, чем центральное венозное давление. Причина кроется в работе сердца, которое за один удар переносит часть объема циркулирующей крови (ударный объем) из венозной системы в артериальную. Из-за значительной емкости и эластичности системы нижнего давления венозное давление при этом понижается весьма незначительно (гл. 26).

Венный пульс. Колебания давления и диаметра вен вблизи сердца, возникающие в ритме его работы, называют венным пульсом. В основном венный пульс отражает изменения давления в правом предсердии, однако с некоторой задержкой, обусловленной временем прохождения сигнала до места регистрации.

Венный пульс обычно измеряют у лежащего человека в области яремной ямки. Кривые

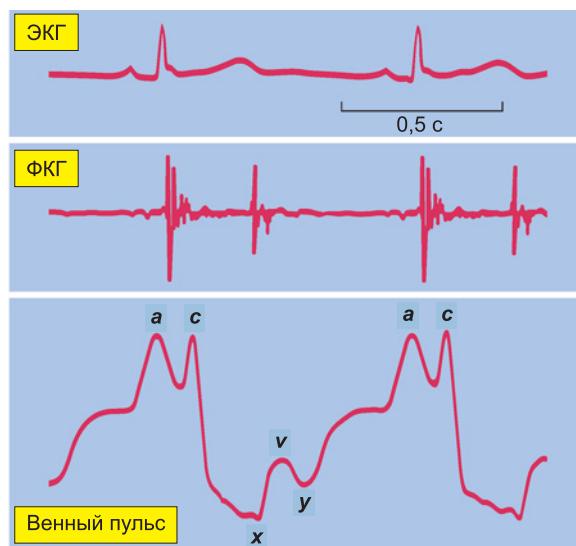


Рис. 28.10. Одновременная регистрация ЭКГ, фонокардиограммы (ФКГ) и пульса внешней яремной вены у лежащего человека. На изображении схематично показана временная зависимость пульса яремной вены от работы сердца. Представлена ЭКГ зарегистрирована в отведении II по Эйтховену. Микрофон для регистрации ФКГ закреплен над точкой Эрба. Пульс измерен с помощью датчика, прикрепленного к яремной ямке

пульса имеют различные характерные признаки (**рис. 28.10**): *a*-волна вызывается сокращением предсердий, в то время как *c*-волна в основном возникает из-за выпячивания трехстворчатого клапана в правое предсердие во время фазы напряжения желудочка. Последующее резкое снижение до минимума (*x*) происходит из-за смещения уровня клапанов сердца во время фазы изгнания. Во время расслабления желудочка давление в предсердии сначала относительно резко увеличивается, поскольку первоначально предсердно-желудочковый клапан был закрыт, однако после открывания клапана вследствие поступления крови в желудочек оно снова временно понижается, из-за чего формируется положительная волна, *v*-волна, с последующим понижением (*y*). По мере наполнения желудочка давление постепенно повышается до формирования следующей *a*-волны.

Поведение вен при растяжении

! Растяжение вен зависит от степени их наполнения, трансмурального давления и тонуса.

В области давления около 0 мм рт. ст. вены спадаются или имеют эллиптическую форму сечения. Поскольку поперечное сечение спавшейся вены приобретает приблизительно форму цифры 8 и в центральной части эндотелиальные поверхности касаются друг друга, хотя по краям просвет остается открытым, коллапс не является серьезным препятствием для венозного возврата. Для того чтобы поперечное сечение сосуда приобрело окружную форму, необходимо небольшое повышение давления (**рис. 28.11**). Это означает, что и при

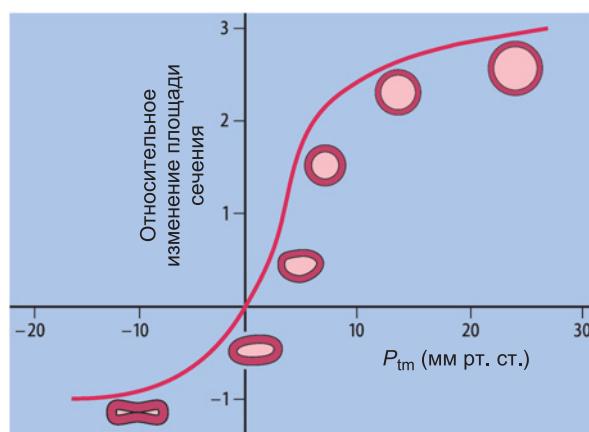


Рис. 28.11. Сотношение между трансмуральным давлением (P_{tm}) и относительными изменениями поперечного сечения вены. Увеличение площади сечения на одну единицу давления в диапазоне давлений от 0 до 10 мм рт. ст., в котором происходит переход от эллиптического к окружному сечению, значительно больше, чем после приобретения окружной формы сечения

пониженном давлении вены могут накапливать достаточно большие объемы крови; поэтому их называют емкостными сосудами.

Как только поперечное сечение вены приобретает окружную форму, дальнейшее ее расширение или увеличение объема происходит только при значительном повышении давления. Поведение при пассивной деформации, которое можно характеризовать параметром растяжимости, определяется, как и у артерий, эластическими свойствами, соотношением и расположением трех основных структурных элементов стенки сосуда, т. е. гладкой мускулатуры, эластиновых и коллагеновых волокон. Активное развитие напряжения в гладкой мускулатуре сосудов может оказывать значительное влияние на их эластичность: чем выше гладкомышечный тонус, тем меньше растяжимость сосудов.

Из этой взаимосвязи следует, что растяжимость вен является крайне изменчивой величиной, которая сильно зависит от степени наполнения системы низкого давления, преобладающего трансмурального давления и венозного тонуса. Описанное здесь поведение вен при растяжении также обусловливает перемещение больших объемов крови, которое происходит в системе низкого давления при переходе из горизонтального положения в вертикальное и оказывает воздействие на всю систему кровообращения.

Влияние силы тяжести на давление в сосудистой системе

! Из-за земного притяжения в трехмерной сосудистой системе возникает гидростатическое давление; это давление достигает своего максимального значения в вертикальном положении, а в горизонтальном почти незаметно.

Гидростатический индифферентный уровень. Участок сосудистого русла, давление в котором, как и поперечный срез сосуда, не изменяется при переменах положения тела (переход из горизонтального в вертикальное положение и наоборот), называется гидростатической индифферентной точкой или гидростатическим индифферентным уровнем. У человека гидростатический индифферентный уровень расположен примерно на 5–10 см ниже диафрагмы и характеризуется давлением 11 мм рт. ст. В вертикальном положении выше этого уровня давление оказывается меньше, чем в горизонтальном положении, а ниже него — больше. Положение гидростатического индифферентного уровня над центром продольно расположенной сети кровеносных сосудов в первую очередь определяется эластическими свойствами системы низкого давления, которая обладает большей растяжимостью в черепном отделе по сравнению с копчиковым.

Артериальное давление в ортостазе. У взрослого человека в вертикальном положении (ортостазе) гидростатическое давление в сосудах ног (примерно на 115 см ниже гидростатического индифферентного уровня) составляет примерно 85 мм рт. ст., так что при гемодинамически обусловленном среднем артериальном давлении 95 мм рт. ст. в артериях ног давление составляет около 180 мм рт. ст. В артериях головы (примерно на 60 см выше гидростатического индифферентного уровня) артериальное давление, напротив, снижается с 95 мм рт. ст. примерно до 50 мм рт. ст. (рис. 28.12).

Венозное давление в ортостазе. Соответствующие изменения гидростатического давления происходят в венах при переходе из горизонтального положения (положения лежа) в вертикальное (положение стоя). Прежде всего происходит повышение давления в венах ног до 90 мм рт. ст., а связанное с этим растяжение тонкостенных вен приводит к значительному увеличению объема (примерно на 500 мл) нижних конечностей. В нижней полой вене на уровне гребня подвздошной кости при вер-

тикальном положении тела давление составляет около 20 мм рт. ст., на уровне диафрагмы — около 4 мм рт. ст., а на уровне правого предсердия оно составляет -3 мм рт. ст., т. е. давление отрицательно. Давление в верхней полой вене незначительно ниже. Несмотря на это отрицательное давление торакальные вены не спадаются. В окружении торакальных сосудов из-за упругого движения легких также возникает отрицательное давление (от -3 до -5 мм рт. ст.), так что трансмуральное давление остается положительным. В венах шеи и поднятой руки трансмуральное давление, напротив, отрицательно, т. е. вены спадаются. Следующее из этого увеличение венозного сопротивления потоку также служит причиной того, почему интравазальное давление в сагittalном синусе оказывается менее отрицательным, чем можно было бы ожидать в соответствии с гидростатическим давлением (рис. 28.12).

В связи с отрицательным интравазальным давлением при ятрогенном нарушении целостности шейных вен (например, при введении центрального венозного катетера) существует опасность попадания воздуха в сосуды при поднятии головы (воздушная эмболия). Наклон головы вниз или искусственное поддержание положительного давления предотвращает это очень серьезное осложнение.

■■■ Тот факт, что отрицательное давление внутри грудной клетки препятствует коллапсу крупных грудных вен, имеет большое значение при оказании срочной медицинской помощи. При тяжелых шоковых симптомах, сопровождающихся централизацией кровообращения, может происходить коллапс всех доступных внегрудных вен, так что введение катетера в вену, например через яремную вену или вену на руке, становится невозможным. В отличие от внегрудных вен за счет описанного выше механизма подключичная вена, проходящая через грудную клетку, всегда будет оставаться открытой, и ее пункция возможна даже при высокой степени централизации.

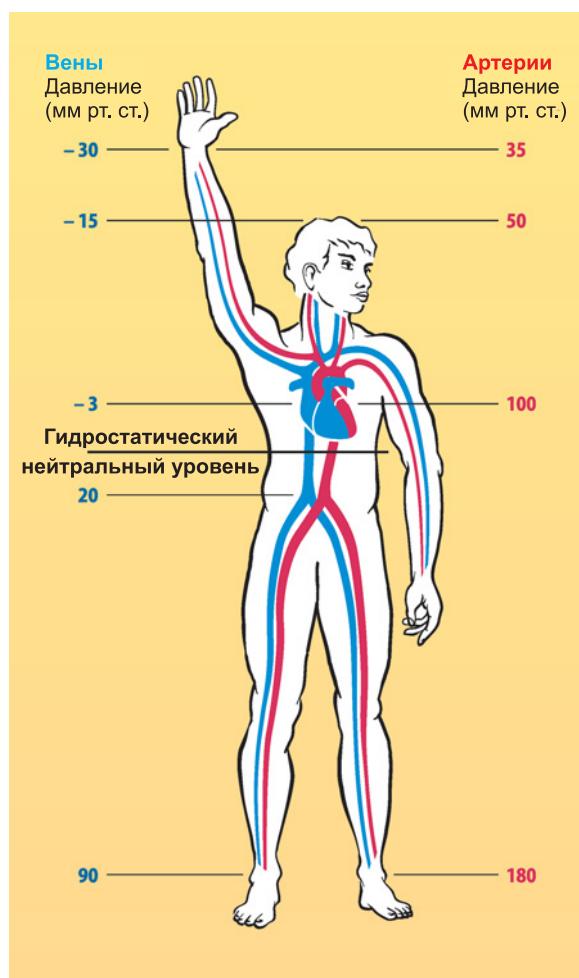


Рис. 28.12. Среднее артериальное и венозное давление у спокойно стоящего человека. Из-за влияния мышечного насоса давление в венах ног при ходьбе значительно ниже, чем в спокойном состоянии

28.3. Хроническая венозная недостаточность и варикоз

Патофизиология. Исходя из веса столба крови, в вертикальном положении на вены ног действует давление 150 мм рт. ст. За счет работы мышечного насоса и последующего за ним усиления венозного возврата в ногах, в совокупности с работой клапанов вен, которые обеспечивают разделение столбов крови (секвестрирование), происходит снижение локального внутрисосудистого давления. В течение жизни вены у многих людей расширяются, процесс провоцируется длительным стоянием на месте (например, у продавцов) и, следовательно, продолжительным воздействием высокого давления на вены. Если вены оказываются расширены настолько, что створки клапанов вен больше не смыкаются, то больше не происходит секвестрации столбов крови в венах ног. Аналогичные эффекты вызывают

локальные воспаления или процессы реканализации после закупорки вен ног (тромбоз), при которых происходит разрушение венозных клапанов.

Последствия. Недостаточность венозных клапанов вызывает быстро прогрессирующую эктазию (расширение) вен вследствие хронического повышения давления, что приводит к характерной клинической картине их варикозного расширения. Из-за замедления кровотока в варикозных венах может происходить спонтанное свертывание крови, что приводит к воспалению вены (тромбофлебит). Другим последствием хронически повышенного внутрисудистого давления в венах является увеличение капиллярного давления фильтрации, сопровождающееся капиллярной **эктазией**. Фильтрация жидкости в межклеточное пространство усиливается. Если транспортная емкость лимфатических сосудов уменьшена, возникают отеки. Чрез расширенные посткапиллярные венулы белки плазмы и некоторые корпускулярные компоненты крови обильно выходят в межклеточное пространство. Следующие за этим воспалительные процессы (белая атрофия кожи, или *capillaritis alba*) приводят к медленному ухудшению кровоснабжения с трофическими нарушениями. Таким образом, даже незначительные повреждения микроциркуляторного русла вызывают трудноизлечимые дефекты ткани (*ulcus cruris*, «открытая нога»). Кроме того, из-за усиленного формирования соединительной ткани активированными фибробластами развивается склероз подкожной клетчатки, что проявляется как уплотнение кожи.

Терапия. Важнейшая цель терапии при лечении хронической венозной недостаточности — снижение транскапиллярной экстравазации и усиление венозного возврата, что может быть достигнуто путем компрессионной терапии (например, с помощью компрессионных чулок).

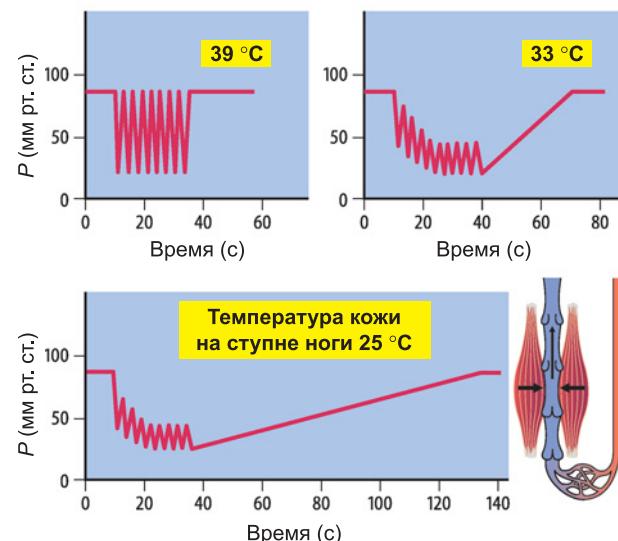


Рис. 28.13. Изменение давления в венах ног при стоянии и ходьбе. При каждом шаге кровь из вен ног выжимается за счет сокращения мышц. Вызываемый этим ток крови открывает клапаны вен, а венозное давление падает. После расслабления мышц давление снова возрастает в результате притока крови из артерий. Через несколько шагов венозное давление падает до значительно более низкого уровня. Этот уровень в т. ч. зависит от кровоснабжения, как показано на рисунке при терморегуляторной вазодилатации (описано Генри и Гаузером в 1950 г.).

ление в периферических отделах вен на некоторое время снижается, но вскоре снова резко увеличивается из-за поступления крови из капилляров и венул в опорожненные вены, чтобы опять упасть после следующего сокращения мышц. Таким образом, при ритмической мышечной активности в венах ног устанавливается среднее давление, которое оказывается ниже пределов теоретически ожидаемого гидростатического давления (рис. 28.13).

Венозные клапаны расположены в нижних конечностях только в глубоко залегающих венах и перфорирующих венах, но не в эпифасциальных поверхностных венах, которые не подвержены влиянию мышечного насоса. Вызванное мышечным насосом снижение давления в глубоко залегающих венах выталкивает кровь из поверхностных вен вглубь во время движения. Клапаны перфорирующих вен препятствуют обратному току крови в поверхностные сосуды.

Образование отеков при длительном стоянии. У спокойно стоящего человека происходит наполнение вен нижних конечностей и, следовательно, постепенное раскрытие клапанов вен до тех пор, пока наконец от вен в ногах до правого предсердия не будет образован сплошной столб крови. Создаваемое им гидростатическое давление прибавляется к давлению, созданному потоком, в результате чего в венах ног давление становится

Венозный возврат: мышечный насос

! Наряду с перепадом давления, создаваемым легким желудочком, важнейший вклад в венозный возврат вносит мышечный насос.

Функционирование клапанов вен. В большинстве мелких и средних вен, включая вены ног, на примерно равных расстояниях друг от друга находятся парные клапаны, прилегающие к внутренней оболочке сосуда и препятствующие обратному току крови по венам в направлении периферии.

У стоящего человека кровяной столб разделяется клапанами вен на сегменты (секвестрация) таким образом, что гидростатическое давление в венах благодаря работе клапанов значительно ниже. При ритмической активности скелетной мускулатуры, т. е. ее сокращении и расслаблении, как происходит, например, при ходьбе, кровь продвигается от сегмента к сегменту в брюшную полость. Дав-

ся равным 90–100 мм рт. ст. Это в свою очередь приводит к увеличению давления в капиллярах, и баланс фильтрации и реабсорбции в капиллярах смещается в сторону увеличения фильтрации. Данный механизм в основном отвечает за усиленное образование отеков в нижних конечностях при длительном стоянии или при высокой температуре окружающей среды.

Венозный возврат: дыхательный насос и механизм смещения плоскости клапанов

! Внутригрудные и внутрибрюшные колебания давления, вызванные дыханием, способствуют как смещению плоскости клапанов, так и венозному возврату крови.

Стимуляция венозного возврата при вдохе. Во время вдоха благодаря увеличению отрицательного давления внутри грудной клетки и последующему повышению трансмурального давления одновременно происходит расширение внутригрудных сосудов. Обусловленное этим снижение давления во внутригрудных венах, правом предсердии и желудочке в свою очередь приводит к усилению притока крови из внешних вен во внутригрудные вены, правое предсердие и желудочки. Усиление венозного возврата при вдохе особенно эффективно в области верхней полой вены. В то же время при вдохе увеличивается давление внутри брюшной полости за счет вдавливания диафрагмы внутрь, что уменьшает трансмуральное давление и, следовательно, объем крови в брюшных венах. Поскольку противоградному движению потока крови препятствуют клапаны вен, усиливается венозный приток в грудную область.

По аналогии с эффектами колебаний давления, обусловленных дыханием, на венозный возврат увеличение внутрилегочного давления при искусственной вентиляции под положительным давлением может привести к ослаблению венозного возврата за счет компрессии внутригрудных сосудов.

■■■ **Проба Вальсальвы.** Проба Вальсальвы применяется для оценки реактивности прессорного рефлекса. При проведении пробы после глубокого вдоха при закрытых дыхательных путях мускулатура, включая мышцы живота, сильно напрягается. Вызванное таким образом увеличение внутригрудного и внутрибрюшного давления (выше 100 мм рт. ст.) значительно усиливает венозный возврат; ударный объем правого желудочка снижается, а давление в периферических венах возрастает. Артериальное давление тоже временено повышается, поскольку из-за компрессии сосудов легких происходит увеличение ударного объема левого желудочка. Повышение давления продолжается до тех пор, пока запаса крови в легких достаточно для диастолического наполнения левого желудочка. Затем артериальное давление сильно снижается из-за недостаточного венозного возврата. Сильное головокружение и даже синкопе (обморок) могут возникнуть у пациентов с нарушениями вегетативной нервной системы.

Механизм смещения уровня клапанов. Наконец, ритмичное смещение плоскости сердечных клапанов, которое во время каждой фазы изгнания вызывает снижение давления в правом предсердии и граничащих областях полых вен, также стимулирует венозный возврат крови.

28.4. Тромбозы

Тромбозом называют свертывание крови и тромбообразование внутри кровеносных сосудов. Еще Р. Вирхов (1821–1902) описал три протромботических фактора: повреждение стенки сосуда, замедление кровотока и нарушение свертывания крови (триада Вирхова) и связал их с различными факторами риска в зависимости от области сосудистого русла: артериальный тромбоз возникает в результате повреждения эндотелия и попадания тромбогенного материала в просвет сосуда (например, тромбоз коронарных сосудов в результате разрыва атеросклеротической бляшки), тогда как венозный тромбоз чаще является результатом первичных нарушений системы свертывания крови (дефицит протеина C или S) или замедления кровотока при длительной иммобилизации (постельный режим, наложение гипса, длительные перелеты).

Артериальный тромбоз в виде инфаркта миокарда (острый коронарный синдром) и инсульта (тромбоз мозговых артерий) является наиболее распространенной причиной смерти в Федеративной Республике Германии и составляет примерно 50% от общего их числа.

Коротко

Система низкого давления

Система низкого давления включает вены, правое предсердие, сосуды легких, левое предсердие и левый желудочек во время диастолы. Среднее давление в крупных венах, идущих к сердцу («центральное венозное давление»), можно приблизительно приравнять к давлению в правом предсердии. У человека в горизонтальном положении оно составляет 3–5 мм рт. ст. Центральное венозное давление зависит от наполнения и растяжимости сосудов венозной системы, а также от работы сердца.

Форма венного пульса в венах близи сердца в основном отражает изменения пульсового давления в правом предсердии.

Ортостаз

В вертикальном положении (ортостазе) в кровеносной системе образуется градиент гидростатического давления, причем столб крови, оказывающий нагрузку на вены ног, создает гидростатическое давление 85 мм рт. ст., а центральное венозное давление падает до –3 мм рт. ст. Вены в грудной клетке не спадаются из-за еще более отрицательного внутригрудного давления; отрицательное гидростатическое давление в области шеи, напротив, приводит

к спадению вен. Гидростатический индифферентный уровень, на котором при переходе из горизонтального положения в вертикальное положение тела венозное давление (примерно 11 мм рт. ст.) не меняется, находится на 5–10 см ниже уровня диафрагмы.

Венозный возврат

При сокращении мышц ног кровь в венах проталкивается по направлению к сердцу, при этом клапаны вен препятствуют ретроградному току крови (мышечный насос). Снижение внутригрудного давления при вдохе приводит к расширению внутригрудных вен и к усилению венозного притока в грудной отдел. Смещение плоскости сердечных клапанов во время фазы изгнания приводит к снижению давления в правом предсердии, что оказывает подсасывающее действие на кровь в близлежащих венах.

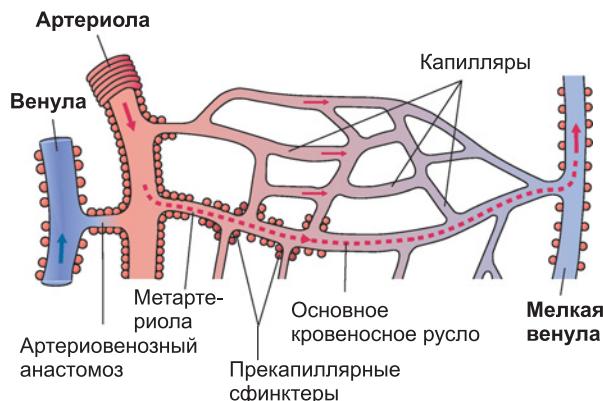


Рис. 28.14. Схематичное изображение терминального сосудистого русла. Гладкомышечные волокна (кружки на стенке сосуда) расположены в местах ответвления метартериол, а также в качестве прекапиллярных сфинктеров в местах выхода капилляров из метартериол. Посткапиллярные венулы, образующиеся при слиянии нескольких венозных капилляров, на схеме не представлены

28.4. Микроциркуляция

Строение микроциркуляторного (терминального) русла

! В условиях покоя площадь обменной поверхности капилляров и посткапиллярных венул человеческого организма составляет примерно 300 м^2 , при максимальном кровотоке примерно 1000 м^2 .

Обмен веществ между содержимым сосудов и тканью, который в конечном счете является наиболее важной функцией системы кровообращения, осуществляется в терминальном русле. Под этим в первую очередь понимают обменную площадь капилляров и посткапиллярных венул. В дальнейшем для упрощения будем говорить только о капиллярах. Понятие микроциркуляторного русла в целом намного шире и включает:

- артериолы, регулирующие кровоснабжение;
- венулы;
- дренажную систему терминальных сосудов лимфы, слепо заканчивающихся в ткани.

В соответствии со своими специфическими потребностями каждый орган обладает характерной структурой микроциркуляторного русла. Однако в основном, несмотря на отсутствие единой терминологии, можно выделить следующие типы сосудов (рис. 28.14).

■ ■ ■ **Артериолы.** Артериолы (их внутренний диаметр 40–80 мкм) имеют характерное соотношение между толщиной стенки и радиусом около 1 : 1; медиа артериол (мышечная оболочка) состоит из 1–2 слоев гладкой мускулатуры, расположенных концентрически. Отходящие от артериол метартериолы (внутренний диаметр 8–20 мкм) обладают прерывистым слоем гладкой мускулатуры. Вместе с продолжающими их капиллярами они образуют главное русло (каналы предпочтительного кровотока) с прямым выходом на посткапиллярные венулы.

Капилляры. Истинные капилляры состоят только из одного слоя эндотелиальных клеток, окруженного базальной мембраной. В некоторых тканях в месте ответвления капилляров можно найти кольцо гладкой мускулатуры, или прекапиллярный сфинктер, который может регулировать интенсивность капиллярного потока.

Посткапиллярные венулы. Посткапиллярные венулы (внутренний диаметр 8–30 мкм) образуются при слиянии нескольких венозных капилляров. Их стенка состоит из эндотелия, базальной мембранны, коллагеновых волокон, а также слоя перицитов (клеток Руже), которые содержат сократительные элементы. Только венулы с внутренним диаметром около 30–50 мкм имеют гладкомышечные клетки в составе стенок.

Артериовенозные анастомозы. Артериовенозные анастомозы – это сосуды связывающие артериолы и венулы, расположенные прежде всего в коже подушечек пальцев рук и ног, в носу и мочках ушей, а также в легких. Они полностью закрыты даже при низкой констрикторной активности.

Параметры капиллярного русла. Диаметр капилляра находится в диапазоне от 4 до 8 мкм, длина – от 0,5 до 1 мм. При средней скорости потока от 0,2 до 1 мм/с средняя продолжительность прохождения вещества через капилляры составляет 0,5–5 с.

Общее число капилляров у человека оценивается примерно в 30–40 млрд. Однако из-за физиологической вазомоторики, т. е. спонтанно-ритмических сокращений артериол, возникают значительные колебания кровоснабжения капилляров, и их функциональная плотность в среднем составляет лишь одну треть от морфологической плотности капилляров. Поэтому в состоянии покоя можно ожидать

8–10 млрд перфузируемых капилляров у человека. При среднем диаметре капилляров около 7 мкм можно вывести общую площадь поперечного сечения 0,2–0,4 м², что примерно в 500–800 раз больше площади сечения восходящей аорты. Эффективная площадь обмена в покое составляет примерно 300 м², общая площадь обмена в человеческом организме должна составлять порядка 1000 м². Плотность капилляров в отдельных органах сильно различается. В скелетной мускулатуре она находится в диапазоне от 100 до 1000 капилляров на 1 мм², в мозге, миокарде и почках — примерно 2500–4000 на 1 мм².

Типы капиллярного эндотелия

! В соответствии с ультраструктурой различают непрерывные, фенестрированные и синусоидные капилляры.

Капилляры непрерывного типа. Капилляры данного типа встречаются в сердечной и скелетных мышцах, в коже, соединительной и жировой тканях, легких и в ЦНС. Межклеточные контакты, площадь которых составляет примерно 0,1–0,3% от общей поверхности капилляров, представляют основной путь для прохождения воды, глюкозы, мочевины и других гидрофобных молекул, по своим размерам достигающих белков плазмы.

■■■ Плотные контакты (разд. 3.2) между клетками эндотелия обладают средним радиусом пор 4–5 нм. В капиллярах головного мозга эти соединительные контакты более многочисленны и сложнее по структуре (рис. 28.15). Они образуют морфологическую основу для чрезвычайно низкой проницаемости капилляров мозга (**гематоэнцефалический барьер**).

28.5. Диабетическая микроangiопатия

Патофизиология. Это заболевание является одним из распространенных осложнений сахарного диабета после многих лет отсутствия контроля уровня сахара в крови. В зависимости от степени и продолжительности гипергликемии происходит неферментативное гликозилирование белков сыворотки, корпуксуллярных компонентов крови (например, гемоглобина) и клеток стенки сосудов. Этот процесс, при котором образуется основание Шиффа между глюкозой и ε-аминогруппой лизина, первоначально обратим. Стабилизирующие процессы происходят в течение недель и месяцев, в итоге образуются необратимо сшитые в сеть белки. Гликозилирование гемоглобина используется для диагностики (разд. 21.4).

Последствия. В микроциркуляторном русле конечные продукты гликозилирования (AGE, *advanced glycation endproducts*) активируют гладкомышечные клетки через специфические рецепторы, с последующим высвобождением ферментов, разрушающих матрикс. Помимо того, гликозилированные белки откладываются в местах,

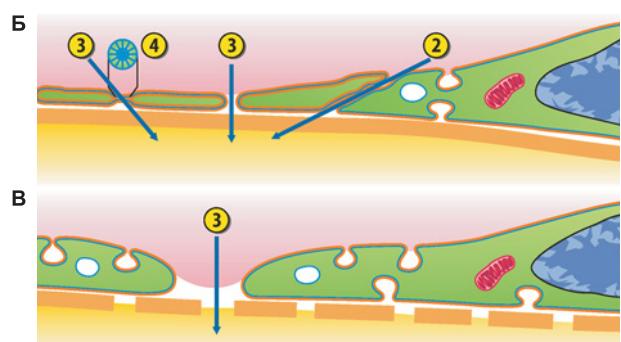
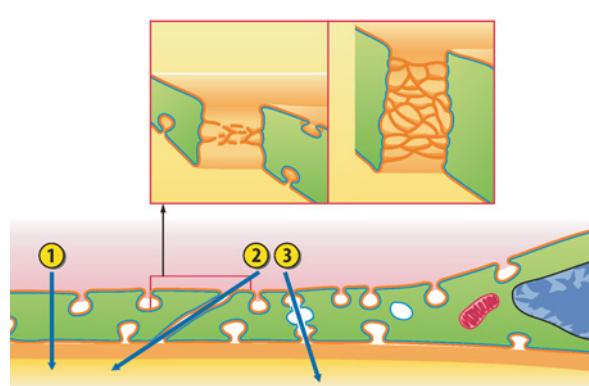


Рис. 28.15. Схематичное изображение наиболее важных типов капилляров, а также основных путей транспорта веществ через эндотелий. А. Непрерывный тип. Б. Фенестрированный тип. В. Синусоидный тип (с прерывистой базальной мембраной). (1) Транспорт путем трансцеллюлярной диффузии (жирорастворимые вещества); (2) парациеллюлярный транспорт через межклеточные контакты (водорастворимые вещества); (3) транспорт через трансэндотелиальные клеточные каналы, крупные поры и щели; (4) перфорированная диафрагма (вид сверху). Диафрагма, закрывающая поры фенестрированных капилляров, при виде сверху похожа на колесо с центральной осью и 12–14 широкими спицами. Вставка: схематичное изображение структуры плотных контактов между эндотелиальными клетками капилляров непрерывного типа. В большинстве капилляров непрерывного типа, например в капиллярах миокарда (слева), существует парациеллюлярный путь диффузии как через промежутки между плотными контактами, так и через промежутки между самими формирующими их филаментами. Напротив, плотные контакты в капиллярах мозга (справа) гораздо больше филаментов, между которыми нет промежутков. Эти капилляры непроницаемы для парациеллюлярной диффузии

предрасположенных к этому (диабетический амилоидоз). Процессы отложения вызывают увеличение базальной мембранны сосудов и сужение просвета артериол. В результате нарушается микроциркуляция в ногах (при сохраненном пульсе в ногах), а также сердца, почечных клубочков (диабетический гломерулосклероз Киммельштиля и Уилсона) и сетчатки (диабетическая ретинопатия). Из-за ослабления кровоснабжения периферических нервов у 50% страдающих диабетом в течение 10 лет возникает сенсомоторная полинейропатия, сопровождающаяся выпадением поверхностной чувствительности, рефлексов и появлением парестезий («горячие ноги»). До 30% случаев слепоты и 30% всех случаев почечной недостаточности в Европе являются следствием диабетической микроangiопатии.

Фенестрированные капилляры. Фенестрированные капилляры примерно в 100 или 1000 раз более проницаемы для воды и мелких гидрофильных молекул, по сравнению с большинством капилляров непрерывного типа. Они встречаются в тканях, которые специализируются на обмене жидкости, например в клубочках почек, эзокринных железах, в слизистой оболочке кишечника, в сплетении ресничного тела, а также в сосудистой оболочке глаза и в эндокринных железах. Эндотелий данного типа обладает внутриклеточными порами (фенестрами) диаметром 50–60 нм, которые частично покрыты перфорированной мембраной (диафрагмой) (рис. 28.15Б). Базальная мембрана в фенестрированных капиллярах сохраняется полностью. Несмотря на наличие пор эти капилляры лишь частично проницаемы для макромолекул. Для молекул массой более 2000 Д проницаемость ограничена, молекулы больше 60 000 Д не проходят через капиллярный фильтр фенестрированных капилляров (функция молекулярного сита).

Синусоидные капилляры. У этого типа капилляров имеются межклеточные и внутриклеточные щели шириной 0,1–1 мкм, соответствующие зазоры есть и в базальной мемbrane (рис. 28.15В). Капилляры синусоидного типа встречаются в синусоидах печени, селезенки и костного мозга и способствуют проникновению не только белков и других макромолекул, но и корпскулярных тел.

28.6. Саркома Капоши

Саркома Капоши — наиболее распространенная форма неоплазии (новообразования) при СПИДе (синдроме приобретенного иммунодефицита).

Причины. В основе развития саркомы Капоши лежит злокачественная трансформация эндотелиальных клеток микрососудов кожи, которые образуют инвазивно разрастающиеся ангиоматозные опухоли. Причиной заболевания служит инфицирование человеческим герпес-вирусом 8 (HHV-8).

Однако онкогенный (вызывающий рак) потенциал этих распространенных вирусов проявляется только у пациентов с подавлением иммунной функции, например после пересадки органов или ВИЧ-инфекции.

HHV-8 кодирует гены, которые стимулируют пролиферацию и миграцию клеток (ангиогенный потенциал), а также подавляют апоптоз. При этом массивное перепрограммирование эндотелиального транскриптома вирусом вносит значительный вклад в возникновение характерных узловых повреждений при сарките Капоши.

Симптомы. Из-за своего эндотелиального происхождения опухолево-сосудистые структуры саркомы Капоши зачастую наполнены кровью, что объясняет типичный темно-синий цвет этих новообразований. Мультифокальные опухоли встречаются в кишечнике и в слизистой оболочке и прежде всего на конечностях у больных СПИДом.

Терапия. При терапии особенно важно усиление иммунной защиты организма, кроме того, есть хорошие результаты применения химиотерапии.

Обмен веществ

! Обмен веществ между кровью и межклеточным пространством в основном происходит за счет диффузии.

Жирорастворимые вещества. Вещества, растворимые в липидах, к которым помимо прочего относятся дыхательные газы O_2 и CO_2 , могут дифундировать через клетки, т. е. через плазматические мембранные клеток эндотелия, для чего используется вся площадь эндотелия капилляров и посткапиллярных венул. Транспорт этих веществ ограничен не скоростью их диффузии, а конвективным транспортом, т. е. кровоснабжением капилляров (обмен, ограниченный кровоснабжением). Скорость обмена, т. е. количество молекул, перенесенное за единицу времени, увеличивается приблизительно линейно с усилением кровоснабжения (рис. 28.16).

Водорастворимые вещества. Диффузия веществ, растворимых в воде, включая воду, ограничена прохождением через поры и межклеточные контакты. В организме обмен воды в капиллярах достигает интенсивности примерно 55 л/мин, т. е. 80 000 л/день. Происходящий путем диффузии обмен веществ в значительной степени сбалансирован, т. е. число молекул, диффундирующих из крови в межклеточное пространство, равно числу молекул, диффундирующих в обратном направлении.

Отклонения от нетто-притока характерны для веществ, потребляемых в ткани. Так, при ежедневном обмене глюкозы, равном 20 000 г в день, примерно 400 г ее остается в ткани.

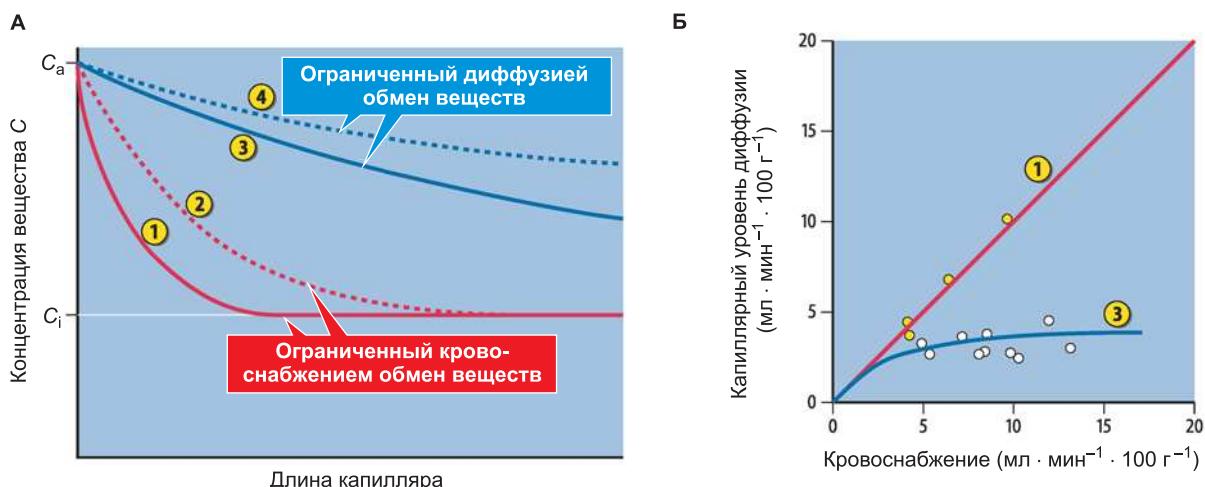


Рис. 28.16. Концентрация в плазме веществ, способных к диффузии при прохождении по капиллярам (А), а также соотношение между кровоснабжением и интенсивностью обмена в капиллярах (Б). А. При высокой проницаемости стенки капилляров для вещества равновесие его концентрации в плазме и в межклеточном пространстве достигается в конце капилляра (1). При увеличении кровоснабжения в обмене также принимает участие дистальный отдел капилляра (2): степень кровоснабжения определяет интенсивность транспорта веществ (обмен, ограниченный кровоснабжением). Если же стенка капилляра, напротив, слабо проницаема для вещества, то его концентрация в конце капилляра не находится в равновесии с концентрацией в межклеточном пространстве (3). Усиление кровоснабжения ограничивает время диффузии, так что транспорт вещества в ткань уменьшается, а его венозная концентрация повышается (4). Таким образом, эффект усиления кровоснабжения отменяется, а уровень диффузии в капиллярах остается в значительной степени неизменным (обмен, ограниченный диффузией). C_a — концентрация в начале капилляра; C_i — концентрация в межклеточном пространстве. Б. Отношение между кровоснабжением и уровнем капиллярной диффузии для ограниченного кровоснабжения и диффузии транспорта веществ при нормальном сосудистом тонусе в скелетной мускулатуре

Гидростатическое и коллоидно-осмотическое давление

Гидростатическое и коллоидно-осмотическое давление в капиллярах и межклеточном пространстве определяют интенсивность и направление обмена жидкости.

Фильтрация и реабсорбция. Обмен жидкости между внутрисосудистым и межклеточным пространством осуществляется путем фильтрации и реабсорбции через межклеточные контакты в стенке капилляра. Поскольку внутрикапиллярное давление, как правило, выше, чем гидростатическое давление в межклеточном пространстве, перемещение жидкости из капилляров в ткань должно осуществляться в соответствии с этой разницей в давлении, равной трансмуральному давлению. Фильтрация из капилляра наружу противодействует фильтрации внутрь капилляра (реабсорбции), интенсивность которой определяется разницей в коллоидно-осмотическом давлении плазмы крови и межклеточного пространства.

Давление в плазме крови и межклеточном пространстве. Коллоидно-осмотическое давление плазмы крови, ко-

торое в основном обусловливается белками плазмы, обычно составляет 25 мм рт. ст. Содержание белка в межклеточной жидкости значительно ниже, чем в плазме крови, однако в сосудистых руслах некоторых органов имеются значительные различия. Таким образом, коллоидно-осмотическое давление межклеточного пространства не является величиной, которой можно пренебречь, и способствуют значительному снижению интенсивности реабсорбции жидкости в плазму. Средняя концентрация белка в межклеточном пространстве организма составляет около 20–30 г/л, что создает коллоидно-осмотическое давление порядка 5–8 мм рт. ст.

Гидростатическое давление в межклеточном пространстве во многих тканях в норме близко к нулю или отрицательно (от +3 до -2 мм рт. ст.). Учитывая непрерывный поток капиллярного ультрафильтрата, это, скорее всего, можно объяснить всасыванием жидкости капиллярами лимфы в ткань. Положительное давление возникает в тканях органов, окруженных соединительноткаными или костными капсулами (почки, сердце, суставы, мозг).

Эффективное давление фильтрации

Эффективное давление фильтрации определяет транспорт жидкости через стенку капилляров.

Уравнение Старлинга. Из разницы гидростатического (ΔP) и коллоидно-осмотического давления ($\Delta\pi$) между внутрикапиллярным и межклеточным

пространством можно вывести эффективное давление фильтрации ($P_{\text{эфф}}$):

$$P_{\text{эфф}} = \Delta P - \Delta \pi = (P_C - P_{IS}) - (\pi_{PL} - \pi_{IS}). \quad (13)$$

При учете коэффициента фильтрации (K_f), который является произведением гидравлической проводимости стенки капилляров и площади обмена, можно получить объем, фильтруемый за определенный промежуток времени (J_v):

$$J_v = K_f P_{\text{эфф}} = K_f (\Delta P - \Delta \pi). \quad (14)$$

Это соотношение называется уравнением Стартлинга, причем J_v при преобладании фильтрации имеет положительное значение, при реабсорбции — негативное. Коэффициент фильтрации капилляров в почках в 1000 раз выше, чем в сердце, скелетной мускулатуре и легких, а в кишечнике выше примерно в 100 раз; в капиллярах мозга он наоборот примерно в 1000 раз ниже, чем в скелетной мускулатуре.

Фильтрационно-реабсорбционное равновесие. Для перемещения жидкости между капиллярами и межклеточным пространством исходя из приведенных выше значений выводится следующий баланс: на артериальном конце капилляра трансмуральное давление (ΔP) выше, чем разница между коллоидно-осмотическим давлением в плазме и межклеточной жидкостью, поэтому здесь происходит перемещение воды и других молекул, способных проходить через стенку капилляра. На венозном конце внутрикапиллярное давление из-за высокого сопротивления потоку падает примерно на 10 мм рт. ст. и более (рис. 28.17). Оно почти достигает разницы в коллоидно-осмотическом давлении (фильтрационно-реабсорбционное равновесие), и на венозном конце капилляра возникает эффективное давление фильтрации, направленное извне внутрь: вода поступает в капилляры вместе с растворенными в ней веществами (всасывание).

Поток лимфы и вазомотория. В состоянии покоя в организме реабсорбция, как правило, несколько слабее, чем фильтрация. На артериальном конце капилляров фильтруется примерно 0,5% всего объема плазмы, т. е. 14 мл/мин (20 л/день). Однако из них лишь около 90% реабсорбируется на венозном конце капилляров. Остальные 10% (примерно 2 л/день) удаляются из межклеточного пространства по сосудам лимфы.

Равновесие между капиллярной фильтрацией и реабсорбцией, поддерживаемое лимфатическим дренажем, может подвергаться воздействию всех факторов, учитываемых в уравнении (13). При этом наибольшее значение при изменениях соотношения фильтрации и реабсорбции обычно приписывают физиологическому изменению трансмурального

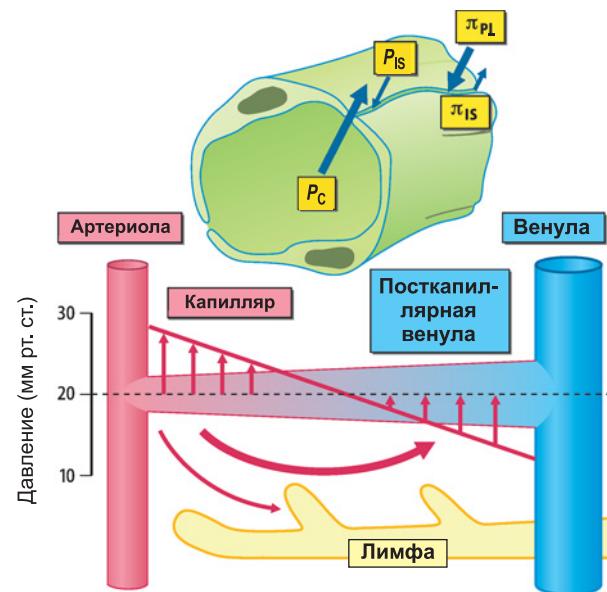


Рис. 28.17. Схематичное изображение фильтрации и реабсорбции в идеальном капилляре. Диагональная сплошная линия обозначает изменение трансмурального давления ($P_C - P_{IS}$) в капилляре. Пунктирная линия показывает разницу между коллоидно-осмотическим давлением в плазме крови π_{PL} и интерстициальной жидкости π_{IS} . Для упрощения предполагается, что π_{PL} и π_{IS} на всем протяжении капилляра остаются неизменными. Стрелки соответствуют эффективному давлению фильтрации. Вставка: движущие силы, влияющие на диффузию жидкости через стенку капилляра. P_C — давление крови в капилляре; P_{IS} — давление в межклеточном пространстве; π_{PL} — коллоидно-осмотическое давление в плазме; π_{IS} — коллоидно-осмотическое давление в межклеточном пространстве

давления в капиллярах за счет ритмичного сокращения артериол. Расширение резистивных сосудов за счет повышения трансмурального давления приводит к усилению фильтрации, а их сужение — к усилению реабсорбции за счет снижения трансмурального давления.

Отеки

! Отеки — это патологическое накопление жидкости, которое может происходить по различным причинам.

Под отеком понимают патологическое накопление жидкости в межклеточном пространстве. Причины отека могут быть следующие:

■ **Повышение давления фильтрации в капиллярах.** В основе этого эффекта лежит либо расширение артериол, либо увеличение венозного давления. Расширение артериол происходит в рамках метаболической адаптации (при мышечной активности) или терморегуляции. Повышение давления в венах возникает при нарушениях оттока крови из вен. Эти наруше-

ния, например хроническая венозная недостаточность, могут иметь локальные причины или обуславливаться застоем, как при сердечной недостаточности (кардиальный отек).

■ Снижение колloidно-осмотического давления.

Например, при дефиците белка в пище (голодный отек) происходит потеря белка в почках при гломерулонефрите с нефротическим синдромом (почечный отек).

■ Повышенная проницаемость стенки капилляра.

Например, при воспалении под влиянием локальных медиаторов (гистамина, брадикинина и цитокинов) происходит изменение формы и ретракция капиллярного эндотелия, за счет чего образуются большие межклеточные промежутки, которые позволяют проникать в ткань лейкоцитам, а также белкам плазмы. Образование белкового отека из-за повышенной проницаемости капилляра служит кардиальным симптомом острого воспаления и острой аллергической реакции.

■ Нарушение лимфатического дренажа.

Например, при врожденных нарушениях оттока лимфы, закупорке лимфатических сосудов после операции или лучевой терапии.

■ Цитотоксический отек. В основе этой формы тканевого отека лежит не накопление жидкости в межклеточном пространстве, а изменение объема клеток, в т. ч. в результате их повреждения или некроза. При повреждениях ткани или нарушениях кровоснабжения происходит увеличение внутриклеточной концентрации натрия из-за его усиленного притока в клетку или из-за ослабления насосной функции Na^+/K^+ -АТФазы при дефиците энергии. Внеклеточная вода в соответствии с осмотическим градиентом, вызванным повышением внутриклеточной концентрации натрия, устремляется в клетку, которая начинает набухать. Набухание ткани при цитотоксическом отеке приобретает особое значение, если окружающая среда препятствует свободному расширению поврежденной ткани из-за соединительнотканной оболочки (компартмент-синдром) или костной оболочки черепной полости (отек головного мозга). Поскольку в таких условиях ткань не может свободно увеличиваться в объеме, происходят повышение интерстициального давления и компрессия снабжающих кровеносных сосудов. Недостаточное кровоснабжение (ишемия) усиливается, что приводит к отмиранию ткани и, следовательно, к усилению цитотоксического отека.

Система лимфатических сосудов

По лимфатическим сосудам отфильтрованная интерстициальная жидкость перемещается обратно в венозную систему, после того как пройдет через лимфатические узлы, которые выполняют защитную функцию.

Лимфатическая система служит не только для транспорта жидкости, но в первую очередь для возврата белков и других веществ из интерстициальной жидкости в кровь, для которых перемещение

из капилляров в межклеточное пространство является односторонним транспортом.

■ Строение лимфатической системы. Лимфатические капилляры, которые представлены почти во всех тканях плотной сетью, начинаются в ткани слепым концом. Их стенка, состоящая из эндотелиальных клеток, обладает высокой проницаемостью для всех веществ, находящихся в межклеточной жидкости. Лимфатические капилляры впадают в более крупные лимфатические сосуды, которые проходят через лимфатические узлы. Лимфатические узлы сформированы лимфоцитами и препятствуют проникновению вредных веществ из ткани в кровь и распространению инфекции за счет присутствия фагоцитарных клеток. Таким образом, опухание лимфатических узлов часто указывает на инфицирование в связанной с ними ткани. Постнодальная лимфа характеризуется более высокой концентрацией белка, чем пренодальная лимфа (из-за всасывания воды в капиллярах лимфатических узлов) и содержит зрелые лимфоциты.

Абсорбция и транспорт лимфы. Всасывание интерстициальной жидкости в лимфатические сосуды происходит через щели между эндотелиальными клетками. Необходимый градиент давления между межклеточным пространством и лимфатическими капиллярами образуется путем опорожнения дистальных отделов лимфатических капилляров (сокращение лимфатических сосудов) (рис. 28.18). На дальнейшем пути прохождения лимфы ее перемещение осуществляется за счет ритмических сокращений (10–15/мин) лимфатических сосудов, имеющих гладкомышечную оболочку. Многочисленные клапаны, наподобие клапанов вен, обеспечивают движение лимфы исключительно в направлении вен. Большое значение для продвижения лимфы имеют все изменяющиеся компрессионные силы, действующие на лимфатические сосуды снаружи, прежде всего на сокращение скелетной мускулатуры (аналогично действию мышечного насоса в венах). Интенсивность тока лимфы может повышаться при мышечной работе до 15 раз по сравнению с показателями в покое.

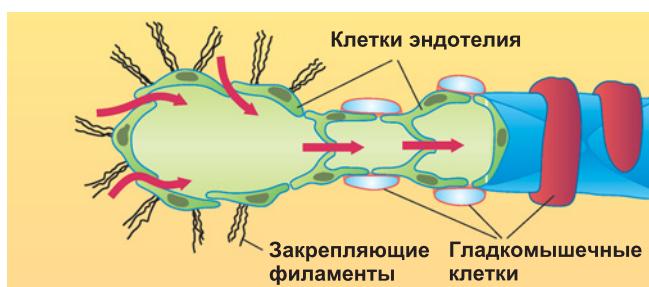


Рис. 28.18. Направленный поток в лимфатических капиллярах, управляемый клапанами. Черепитчатое наслойние эндотелиальных клеток лимфатических сосудов облегчает проникновение интерстициальной жидкости и препятствует ее обратному току в межклеточное пространство. Эндотелиальные клапаны в лимфатических сосудах, так же как и клапаны в венах, обеспечивают направление потока к сердцу

Состав лимфы. Состав пренодальной лимфы во многом схож с составом интерстициальной жидкости. Тем не менее содержание белка в разных отделах лимфатической системы различно. В области желудочно-кишечного тракта лимфатические сосуды также принимают на себя выведение абсорбированных питательных веществ, в основном жиров. Среднее содержание белка в лимфе грудного протока составляет примерно 3–4%. Поскольку все белки, в том числе фибриноген, проникающие в межклеточное пространство, содержатся и в лимфе, последняя обладает способностью к свертыванию. В нормальных условиях продукция лимфы составляет примерно 2–3 л/день, но при высоком уровне фильтрации может повышаться в 20–100 раз.

Коротко

Микроциркуляция

Под терминальным руслом понимают область обмена капилляров и посткапиллярных венул. Понятие микроциркуляторного русла имеет более широкое значение и включает в себя артериолы, регулирующие кровоснабжение, венулы и дренажную систему терминальных лимфатических сосудов, слепо оканчивающихся в тканях.

Обмен веществ

Жирорастворимые вещества способны диффундировать в обоих направлениях на всей площади эндотелия капилляров и посткапиллярных венул. Диффузионный транспорт воды и растворимых в воде мелких молекул, таких как глюкоза, ограничен проникновением через поры и межклеточные щели. Для макромолекул поры представляют собой градуальный диффузионный барьер (принцип молекулярного сита). При обмене жидкости в капиллярах разница гидростатического давления между капиллярами и межклеточным пространством (ΔP) обуславливает фильтрацию наружу, разница в коллоидно-осмотическом давлении между плазмой крови и интерстициальной жидкостью ($\Delta\pi$) — фильтрацию внутрь капилляров (реабсорбция). Эффективное давление фильтрации соответствует разности $\Delta P - \Delta\pi$. На артериальном конце капилляра преобладает фильтрация в ткань, на венозном конце — фильтрация внутрь капилляра. Во всем организме фильтруется примерно 20 л жидкости за сутки, но только 18 л реабсорбируется; оставшаяся часть удаляется из ткани через лимфатические сосуды.

Лимфатическая сосудистая система

Отфильтрованная интерстициальная жидкость всасывается в лимфатические капилляры и за счет ритмичных сокращений гладкой мускулатуры более крупных лимфатических сосудов транспортируется обратно в венозную систему, причем многочисленные клапаны препятствуют ее току в обратном направлении. Лимфатические узлы служат фильтрами на пути лимфы и препятствуют проникновению в кровь вредных веществ. Лимфа содержит примерно 3–4% белков и жиров, абсорбированных из внеклеточного пространства. Из-за содержания в ней фибриногена она обладает способностью к свертыванию.

28.5. Нервная регуляция кровоснабжения

Тонус сосудов

Тонус сосудов в покое определяется базальным и нейрогенным тонусом.

Определение. Сохраняющееся активное напряжение, изометрически развиваемое гладкой мускулатурой сосудов, называют тонусом сосудов. Это напряжение находится в равновесии с силой растяжения, создаваемой артериальным давлением (см. уравнение (8)). Наряду с этой функцией гладкая мускулатура сосудов обладает функцией исполнительного элемента для регуляции кровоснабжения.

Обычно кровеносные сосуды находятся в определенном тонусе, т. е. всегда имеет место определенный уровень вазоконстрикции, который называют тонусом в покое. Тонус в покое обусловлен двумя факторами.

- Основную роль играет базальный тонус, который вызван локальными влияниями в самой стенке сосуда или в непосредственной близости от нее.
- Базовый тонус усиливается почти во всех областях кровоснабжения органов (за исключением плаценты и пупочных сосудов) посредством вазоконстрикторных стимулов симпатически-адренергических нервных волокон (разд. 20.2), окружающих кровеносные сосуды. Таким образом, нейрогенный тонус разных органов выражен в различной степени.

Органы с высокими и относительно слабо изменяющимися требованиями к кровоснабжению (например, головной мозг и почки) характеризуются слабым симпатически-адренергическим тонусом сосудов, сосудистые области с сильно изменяющимися требованиями к кровоснабжению (скелетная мускулатура, желудочно-кишечный тракт, печень и кожа), напротив, имеют значительный симпатический тонус в состоянии покоя. Базовый тонус в некоторых областях кровоснабжения органов тоже выражен в разной степени. В сосудах кожи и внутренних органов он выше, чем в скелетной мускулатуре и особенно высок в головном мозге.

Степень кровоснабжения. Соответствующее кровоснабжение в состоянии покоя в каждом органе в основном обусловлено сопротивлением потоку в органе, которое определяется особым строением сосудов, а также сосудистым тонусом в покое. Тонус в покое является значимым для максимально возможного усиления кровоснабжения: чем выше тонус сосуда, т. е. его «предсокращение», тем выше потенциал вазодилатации.

В отдельных участках сосудистого русла максимально возможное увеличение кровоснабжения выражено в различной степени (рис. 28.19). В об-

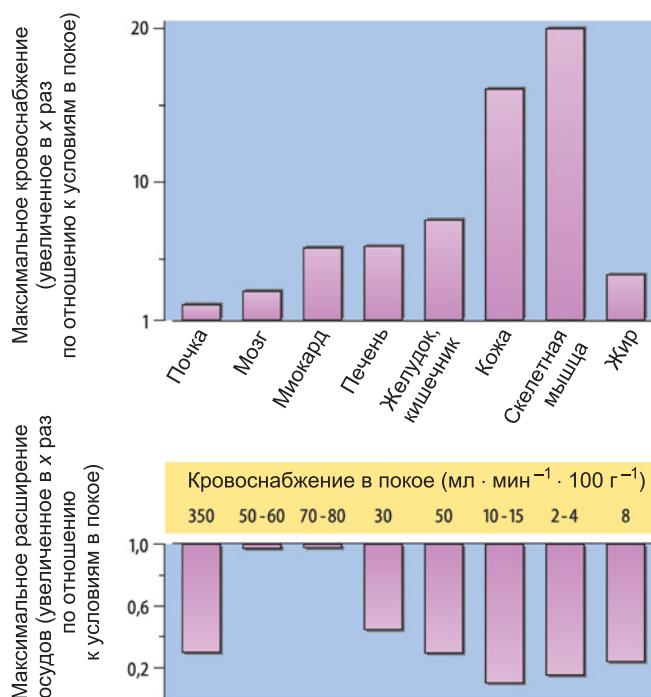


Рис. 28.19. Кровоснабжение различных органов в состоянии покоя, а также при максимальной вазодилатации. Указанные значения характерны для взрослого человека массой 70 кг. Одновременное максимальное кровоснабжение всех органов требовало бы минутного объема сердца около 40 л/мин. Это намного превышает сердечный выброс

ластиах кровоснабжения с сильно изменяющимися функциональными требованиями имеют место относительно сильные изменения кровоснабжения. Напротив, кровоснабжение жизненно важных органов, таких как головной мозг и почки, со стабильно высокими и слабо изменяющимися требованиями поддерживается специальными механизмами регуляции.

Симпатические адренергические сосудосуживающие волокна

! Контроль вазомотории осуществляется преимущественно адренергическими симпатическими нейронами.

Симпатические волокна, иннервирующие кровеносные сосуды, расположены в артериальных сосудах на границе адвентиции и меди. В венах волокна также проникают в более глубокие слои меди. Плотность иннервации, как правило, уменьшается в направлении капилляров, и в венозных сосудах она значительно слабее, чем в артериальных (рис. 28.20). Терминалы нервных волокон обладают многочисленными расширениями, которые образуют с плазматической мембраной гладкомышечных клеток сосудов структуры, похожие на синапсы (разд. 20.1).

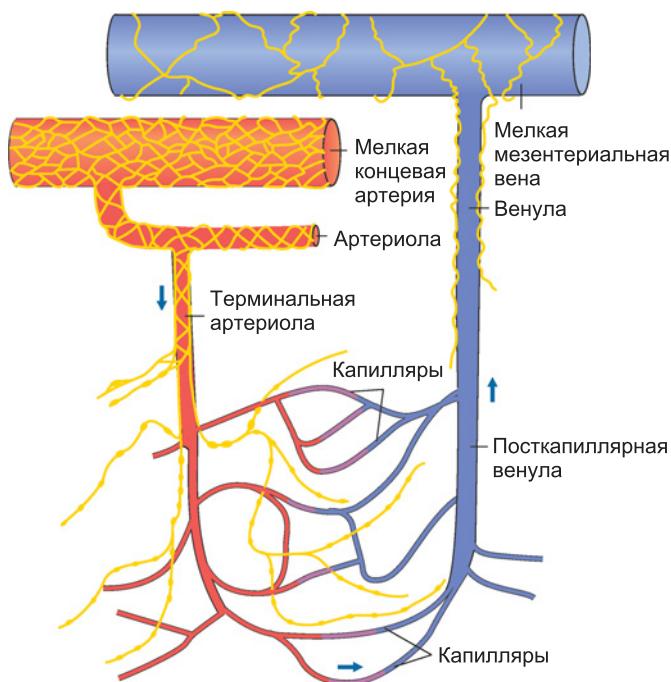


Рис. 28.20. Распределение и плотность симпатической адренергической иннервации в мезентериальных сосудах крысы. Вплоть до терминальных артериол артериальный отдел сосудистого русла оплетен густой сетью симпатических нервных волокон. То же самое, хотя и с меньшей плотностью, характерно для венозного отдела. При высвобождении норадреналина из варикозов этого сплетения нейрогенный тонус кровеносных сосудов увеличивается

Приблизительно 80% норадреналина, выделяемого при возбуждении вазоконстрикторного нейрона, активно реабсорбируется в варикозы. Остаток разрушается в гладкомышечных клетках катехол-О-метилтрансферазой и моноаминоксидазой или транспортируется с кровью по капиллярам. При повышенной симпатической активности доля норадреналина, диффундирующей в капиллярную кровь, повышается настолько, что концентрация его в крови может выступать косвенной мерой эфферентной симпатической активности. При физической работе происходит увеличение концентрации норадреналина в плазме в 10–20 раз по сравнению с состоянием покоя, что отражает повышенную активацию симпатики.

Разрядка симпатических вазоконстрикторных волокон в покое происходит с частотой 1–2 импульса в секунду и уже при скорости 8–10 импульсов в секунду приводит к максимальной вазоконстрикции. Количество норадреналина, которое выбрасывается из везикул, не только зависит от частоты следования потенциалов действия, но в значительной степени модулируется рядом веществ и локальными химическими воздействиями (рис. 28.21). Таким образом, сам норадреналин тормозит свое дальнейшее высвобождение через пресинаптические α_2 -адренорецепторы. H^+ -ионы,

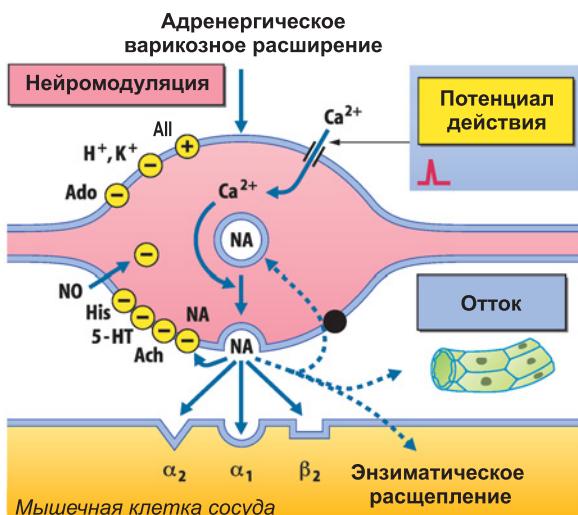


Рис. 28.21. Пресинаптическая модуляция высвобождения норадреналина, а также механизмы инактивации норадреналина в стенке сосудов. NA — норадреналин; Ach — ацетилхолин; 5-HT — серотонин; His — гистамин; Ado — аденоzin; All — ангиотензин II; NO — оксид азота; α_1 — α_1 -адренорецептор; α_2 — α_2 -адренорецептор; β_2 — β_2 -адренорецептор; — торможение; + стимуляция выброса норадреналина

K^+ -ионы, аденоzin, ацетилхолин, гистамин, серотонин и простагландин E₁ также оказывают тормозное воздействие. Ангиотензин II, напротив, стимулирует высвобождение норадреналина из везикул и увеличивает скорость синтеза этого вазоконстрикторного нейромедиатора (разд. 20.3 и 28.7).

28.7. Синдром Рейно

Симптомы. Синдром Рейно представляет собой относительно распространенное функциональное нарушение кровоснабжения (у 3% населения), которое чаще всего встречается у молодых женщин (в 60–80% случаев). Для него характерны пароксизмальные спазмы артерий пальцев рук и ног, сопровождающиеся болезненным прерыванием кровоснабжения. Синдром клинически связан с приступами мигрени, стенокардией Принцметала (коронарные спазмы) и легочной гипертензией. Классическая атака Рейно, которая может длиться от нескольких минут до нескольких часов, имеет фазовый характер с характерными изменениями окраски кожи (триколор):

- первоначальная бледность в результате ослабления кровоснабжения;
- цианоз (синеватый оттенок) из-за дезоксигенированной крови в расширенных гипоксических сосудах кожи;
- покраснение в результате реактивной гиперемии.

Первичный и вторичный синдром Рейно. Различают две формы синдрома Рейно:

- при первичном синдроме Рейно артериальные спазмы возникают после охлаждения или эмоциональной нагрузки;

- более редкий вторичный синдром Рейно проявляется как побочное явление либо при различных заболеваниях, таких как коллагеноз (особенно склеродермия), васкулит, либо при локальных дегенеративных процессах (вибрационная болезнь, синдром запястного канала, дистрофия Зудека). Вторичный синдром Рейно может быть также вызван вазоактивными фармацевтическими препаратами, такими как алкалоиды спорыни (эрготамин), противоотечными каплями для носа, никотином и β -адреноблокаторами. Поскольку они могут усугубить симптомы, эти фармацевтические препараты противопоказаны и при первичном синдроме Рейно.

Причины. Патологический механизм, который отвечает за избыточные вазоконстрикторные реакции, еще не до конца ясен. Однако наряду с повышенной реaktivностью гладких мышц важную роль, несомненно, играет изменение продукции эндотелиальных аутакоидов.

Терапия. Лечение первичного синдрома Рейно может быть симптоматическим только при отсутствии этиологии: наряду с антагонистами Ca^{2+} (нифедипин) применяют α -адреноблокаторы (празозин). Терапия вторичного синдрома Рейно, наряду с симптоматической, включает лечение основного заболевания.

Симпатическая регуляция кровоснабжения

! Тоническая активность симпатических вазоконстрикторных волокон в значительной степени определяет периферическое сопротивление в различных органах.

Значение для всей системы кровообращения. Применение ганглиоблокаторов или полная спинальная анестезия приводят к сильной вазодилатации и снижению среднего давления до 50–60 мм рт. ст.

После хирургической перерезки симпатических нервов (симпатэктомии) в денервированных областях происходит расширение сосудов, при этом диаметр сосуда определяется только базовым тонусом. Однако через несколько дней после симпатэктомии сосудистый тонус снова начинает увеличиваться и через несколько недель может практически достичнуть исходных значений, хотя регенерация волокон еще не произошла. Этот эффект основывается на повышении базального тонуса и, вероятно, возникает из-за развития гиперчувствительности мускулатуры сосудов к катехоламинам и другим вазоактивным веществам после денервации с соответствующим усилением спонтанной мышечной активности.

Вазодилатация, вызванная снижением тонической активности симпатических сосудосуживающих волокон, является важной частью барорецепторного

рефлекса (разд. 28.9), с помощью которого организм достаточно быстро стабилизирует артериальное давление. Усиление кровоснабжения кожи с целью терморегуляции (разд. 39.4) также может быть примером вазодилатации, вызванной снижением вазоконстрикторной симпатической активности.

Значение для разных органов. Увеличение активности симпатических сосудосуживающих нервов вызывает в данной области сосудистого русла ряд эффектов краткой или средней продолжительности. Сужение терминальных артерий и артериол, опосредуемое нервной системой, приводит к региональному увеличению сопротивления потоку и тем самым к уменьшению кровоснабжения. Наиболее отчетливо это можно продемонстрировать в коже и скелетной мускулатуре, в почках и кишечнике ослабление не столь выражено, но также эффективно, в то время как в коронарных сосудах, в мозге и легких при активации симпатических адренергических нейронов не наблюдается физиологически заметных изменений кровоснабжения (рис. 28.19).

Сильная вазоконстрикция в прекапиллярных резистивных сосудах может привести к интенсивному перемещению жидкости из внеклеточного пространства внутрь сосуда из-за снижения внутрикапиллярного давления, особенно в тканях с большим запасом интерстициальной жидкости (например, в скелетных мышцах).

Нервно-опосредованная вазодилатация

! Вазодилатация может быть вызвана активностью парасимпатических холинергических нейронов, а также аксон-рефлексом.

Парасимпатические холинергические сосудорасширяющие волокна. В отличие от симпатических адренергических нервов холинергические волокна не обладают тонической активностью. До сих пор функционально значимая парасимпатическая холинергическая иннервация сосудов была показана только в половых органах, мелких артериях мозга и коронарных артериях.

■■■ Расширение сосудов слюнных желез, а также желез желудочно-кишечного тракта за счет активации парасимпатических холинергических волокон опосредуется оксидом азота (NO) (вероятно, идентично неадренергическим нехолинергическим (NANC) медиаторам). Стимуляция постганглионарных парасимпатических волокон приводит к синтезу и выделению NO из нервных терминалей. Расширение артериол полового члена, в т. ч. *aa. helicinae*, ответственное за эрекцию пениса, полностью контролируется NO на входе в пещеристое тело.

Аксон-рефлекс. При механическом или химическом раздражении кожи, например при повреждениях, могут возникать локальные

сосудорасширяющие реакции, вызванные раздражением афферентных ноцицептивных С-волокон (разд. 15.2). Прежде всего выделяются два нейропептида, вещество Р и пептид, родственный гену кальцитонина (CGRP). Аксон-рефлекс играет важную роль в развитии начальной гиперемии (образование эритемы) и гиперпроницаемости (образование отеков) после раздражения ткани.

Коротко

Нервная регуляция кровоснабжения

Кровеносные сосуды всегда находятся в определенном тонусе, который называют тонусом покоя. Он состоит из базового тонуса и тонуса, опосредованного нервными влияниями (при участии симпатической адренергической системы).

Регуляция кровоснабжения, опосредуемая симпатической активностью

В покое кровоснабжение отдельных областей кровообращения, соответствующих различным органам, варьирует. Норадреналин, выбрасываемый из варикозов симпатических нервных окончаний, примерно на 80% поглощается обратно в нервные терминалы, оставшаяся часть расщепляется ферментами или транспортируется с капиллярной кровью. Сужение мелких терминальных артерий и артериол, вызванное симпатической активностью, особенно сильно выражено в коже и скелетных мышцах, слабее — в почках и в желудочно-кишечном тракте, тогда как в миокарде, головном мозге и легких при активации симпатической нервной системы не происходит значительного изменения кровоснабжения.

Нервно-опосредованная вазодилатация

Парасимпатические холинергические волокна снижают тонус сосудов половых органов, артерий мозга и коронарных сосудов. Вазодилатация, вызванная активацией этих волокон, преимущественно опосредуется непрямым путем за счет образования и высвобождения оксида азота (NO) из нервных терминалей. Таким образом, необходимое для эрекции пениса расширение артериол в пещеристых телях полностью контролируется NO.

28.6. Компоненты базального сосудистого тонуса

Базальный тонус сосудов

! Мембранный потенциал покоя гладкомышечных клеток находится в пределах от -40 до -60 мВ, что близко к порогу активации потенциалзависимых кальциевых каналов. Изменение мембранныго потенциала покоя оказывает значительное влияние на внутриклеточную концентрацию ионов кальция и, следовательно, на сократимость сосудов.

Концентрация Ca^{2+} и базальный тонус сосудов. Базальный тонус сосудов определяется мио-

генным тонусом и активностью гладкомышечных клеток, зависимой от тканевых метаболитов. Из-за зависимости активности киназы легких цепей миозина от Ca^{2+} -кальмодулина внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} играет важную роль в определении тонуса кровеносных сосудов. Мембранный потенциал гладкомышечных клеток находится в пределах от -40 до -60 мВ и близок к пороговому потенциальному потенциалу потенциалзависимых кальциевых каналов, поэтому он оказывает значительное влияние на вход Ca^{2+} и его внутриклеточную концентрацию. Таким образом, изменения мембранныго потенциала, например вызванные открыванием K^+ -каналов, напрямую выражаются в Ca^{2+} -опосредованном изменении тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Наряду с мембранным потенциалом на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} влияет его вход по катионным каналам, активируемым рецепторами, и высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума, которое стимулируется агонистами. Кроме того, некоторые факторы, модулирующие базальный тонус сосудов, влияют на чувствительность к Ca^{2+} , что является результатом изменения активности фосфатазы легких цепей миозина (гл. 6),

Миогенный тонус

! В формировании базального тонуса сосудов во многих сосудистых областях принимает участие миогенный тонус; он основан на активации сократительных механизмов путем индуцированного давлением растяжения стенки сосуда.

Механизм миогенной реакции. Увеличение трансмурального давления приводит к сокращению гладкой мускулатуры (эффект Бейлиса; миогенная реакция) в терминальных артериях и артериолах большинства сосудистых областей. Посредством этого сокращения, стимулированного растяжением, которое является основным механизмом ауторегуляции кровоснабжения в органах, кровоснабжение поддерживается при изменениях артериального давления прежде всего в почках и головном мозге.

Миогенная реакция обеспечивает поддержание постоянного давления фильтрации в капиллярах при ортостазе, который сопровождается повышением артериального давления в сосудах ног примерно на 80–90 мм рт. ст. и препятствует возникновению отеков.

■■■ Миогенная реакция. Молекулярные механизмы, участвующие в миогенной реакции, пока не до конца ясны. После механической стимуляции клетки путем растяжения происходит быстрая деполяризация с последующим открыванием потенциалзависимых кальциевых каналов. При последующем сокращении наряду с повышением тонуса, напрямую вызванным кальцием, важную роль играют различные механизмы Ca^{2+} -сенсибилизации (разд. 6.7).

К ним относятся сфиногозин-1-фосфат, активные формы кислорода и метаболиты арахидоновой кислоты, например 20-оксиэйкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ). Механочувствительный элемент, который вызывает исходную деполяризацию, пока не идентифицирован. Наряду с различными неселективными катионными каналами семейства TRP, которые напрямую или косвенно активируются механизмами, связанными с G-белками, и внутриклеточными процессами трансдукции сигнала, описано участие и других структур, например каналов семейства $\text{K}_{2\text{P}}$ (TREK-1 и TRAAK), каналов ENaC и каналов Cl_{Ca} .

Тканевые метаболиты

! Ряд продуктов обмена веществ, которые образуются в ткани в покое и при интенсивной деятельности органов, действуют как сосудорасширяющие средства

Метаболическое расширение сосудов. Степень вазодилатации, вызванной продуктами метаболизма, зависит от количества образованных метаболитов, которое, в свою очередь, определяется интенсивностью обмена веществ в соответствующей ткани. Таким образом, для многих органов, например сердца, скелетных мышц и головного мозга, существует тесное, практически линейное соотношение между энергетическим обменом (оцениваемым по потреблению кислорода) и кровоснабжением.

Обычно локальное расширение сосудов вызывают:

- увеличение парциального давления CO_2 или концентрации H^+ ;
- повышение внеклеточной концентрации K^+ и осмолярности ткани;
- снижение парциального давления O_2 в артериалах (за исключением легочных сосудов).

В некоторых органах (сердце, скелетных мышцах, головном мозге) важным метаболическим вазодилататором является аденоzin, образующийся при расщеплении АТФ в клетках. С одной стороны, он оказывает прямое расслабляющее действие через $\text{A}_{2\text{L}}$ -рецепторы к аденоzinу на гладкомышечных клетках сосудов, а с другой стороны, тормозит высвобождение норадреналина из пресинаптических варикозов (рис. 28.21).

Вклад этих факторов меняется от органа к органу, где они в совокупности с нервными и эндотелиальными факторами (см. ниже) определяют эффективный тонус сосудов.

Воздействие ионов. Умеренное повышение внеклеточной концентрации K^+ до 12 ммоль/л приводит к увеличению проницаемости гладкомышечных клеток сосудов для K^+ за счет активации калиевых каналов внутреннего выпрямления и, следовательно, к гиперполяризации. Дальнейшее увеличение внеклеточной концентрации K^+ увеличивает интенсивность работы электрогенного Na^+-K^+ -насоса в гладкой мускулатуре, что также способствует гиперполяризации мембранны и вазодилатации.

Более высокая внеклеточная концентрация K^+ (20 ммоль/л) за счет снижения трансмембранных градиента K^+ вызывает деполяризацию мембраны и вазоконстрикцию.

Сосудорасширяющий эффект от увеличения концентрации H^+ , который наиболее заметен в сосудах головного мозга, также обусловлен гиперполяризацией гладкомышечных клеток и закрыванием потенциалзависимых кальциевых каналов.

Гипоксия. Сосудорасширяющий эффект уменьшения парциального давления O_2 в артериалах (гипоксия) может быть основан на выделении вазодилататоров оксида азота (NO) и простациклина (PGI_2), которые усиленно синтезируются и выделяются эндотелием при снижении P_{O_2} до 50 мм рт. ст. Кроме того, в гипоксических условиях образование NO из нитрита или из S-нитрозилированных белков катализируется гемоглобином. Из-за высокой способности O_2 к диффузии значительное количество O_2 может диффундировать уже через стенку артериол. В органах с высокой степенью потребления O_2 (сердце, работающая скелетная мускулатура) в артериалах достигаются такие значения парциального давления кислорода P_{O_2} (30–40 мм рт. ст.), которые вызывают усиленное образование NO и PGI_2 .

Аутакоиды

! В локальной регуляции тонуса сосудов и кровоснабжения принимают участие аутакоиды — собственные вазоактивные вещества организма, оказывающие паракринное воздействие.

Термин «аутакоид» представляет собой искусственно образованное слово, заимствованное из греческого языка (греч. «*аутос*» — сам, «*акос*» — лекарство). Под ним подразумевается ряд химически гетерогенных вазоактивных собственных веществ организма, обладающих паракринными или аутоクリнными эффектами (тканевые гормоны). К ним относятся гистамин, серотонин, ангиотензин II, брадикинин, каллидин, ряд простагландинов, тромбоксаны и лейкотриены, активирующий тромбоциты фактор, а также образуемые эндотелием вазоактивные вещества. Тем не менее в физиологических условиях некоторые из этих аутакоидов играют совсем незначительную роль в регуляции кровоснабжения и отвечают за специфические локальные реакции во время воспалительных процессов и при гемостазе.

Гистамин. Гистамин выделяется из гранул тучных клеток и базофильных гранулоцитов при повреждении ткани, воспалениях и аллергических реакциях. Действуя через H_1 -рецепторы, гистамин оказывает преимущественно вазоконстрикторное действие на гладкомышечные клетки. Однако в кровеносных сосудах при стимуляции эндотели-

альных H_1 -рецепторов происходит высвобождение NO эндотелием, что приводит к вазодилатации. Гистамин также повышает проницаемость капилляров путем ретракции эндотелиальных клеток. Образование отеков при воздействии гистамина происходит вследствие увеличения проницаемости капилляров и усиленного кровоснабжения.

Серотонин. Серотонин (5-гидрокситриптамин; 5-HT) выделяется из гранул тромбоцитов при их активации. Кроме того, серотонин в большой концентрации содержится в энteroхромафинных клетках желудочно-кишечного тракта (более 90% всего серотонина в организме), а также в эпифизе. Наконец, серотонин является нейромедиатором ЦНС. Вазомоторные эффекты серотонина, как и ацетилхолина, гистамина и АТФ, гетерогенны и зависят от числа 5-HT-рецепторов в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов и их распределения. Таким образом, при введении серотонина в артерии с интактным эндотелием можно вызвать вазодилатацию. В то же время в артериях с поврежденным эндотелием при воздействии на гладкомышечные рецепторы серотонин вызывает вазоконстрикцию.

Эйказаноиды. Эйказаноиды представляют собой производные арахидоновой кислоты (разд. 2.6). К ним относятся простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и эпоксиды арахидоновой кислоты. Большая часть соединений этих групп, синтезирующихся отчасти в эндотелии, отчасти в гладкой мускулатуре, является вазоактивной. **Простагландин I₂ (простациклин)** синтезируемый в основном в эндотелии, вызывает вазодилатацию почти во всех сосудах. Сосудорасширяющими свойствами также обладают простагландины E₁, E₂ и D₂, тогда как простагландин F_{2a}, а также образованный в тромбоцитах тромбоксан A₂ оказывают вазоконстрикторный эффект.

Лейкотриены (A₄, B₄, C₄, D₄) — важнейшие медиаторы воспалительного ответа, обладающие высокой хемотаксической активностью. Они принимают участие в адгезии лейкоцитов к эндотелию, а также в образовании эндотелиальных щелей в венулах (в 1000 раз эффективнее, чем гистамин). Помимо этого, лейкотриены LTC₄ и LTD₄ являются сильными констрикторами мускулатуры сосудов и бронхов.

28.8. Карциоидный синдром

Карциоиды представляют собой наиболее распространенную форму опухолей нейроэндокринной системы и чаще всего встречаются в желудочно-кишечном тракте. Больше половины всех карциоидов образуется в червеобразном отростке (аппендицисе), и почти всегда они доброкачественны. Карциоиды остальных частей пищеварительного тракта, наоборот, дают ранние метастазы.

Под понятием «карциноидный синдром» понимают клинические симптомы, которые вызваны секрецией гуморально активных пептидов и биогенных аминов опухолями. Важнейшим представителем этих соединений является серотонин. Карциноидный синдром особенно часто имеет место при образовании карциноидов двенадцатиперстной и тощей кишки, а также при метастазах в печени.

Симптомы. Синдром проявляется в виде триады признаков: эритемы (приливы, быстрое покраснение кожи лица, шеи и области груди), повышении подвижности кишечника (диарея) и эндокардиального фиброза, реже гиптонии, спазмов бронхов и телеангиэктазии (расширение поверхностных сосудов кожи). Гиптония и приливы являются следствием вызванной серотонином эндотелийзависимой вазодилатации, в то время как стимуляция фибробластов серотонином приводит к интенсивному формированию соединительной ткани (фиброз сердечных клапанов и забрюшинного пространства).

Коротко

Компоненты базального тонуса

За формирование базального тонуса сосудов отвечают локальные факторы и механизмы сосудистой стенки.

Увеличение трансмурального давления в терминальных артериях и артериолах приводит к сокращению гладкой мускулатуры сосудов (эффект Бейлиса). Эта миогенная реакция, являясь основным механизмом ауторегуляции во многих органах, поддерживает независимость кровоснабжения от артериального давления. При интенсификации метаболизма (увеличение P_{CO_2} , $[H^+]$, $[K^+]$ и снижение P_{O_2} , а также усиленное высвобождение аденоцина) происходит расширение сосудов.

Тонус сосудов регулируется мембранным потенциалом гладкомышечных клеток, который влияет на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} . Ca^{2+} -сенсибилизирующие механизмы, высвобождение Ca^{2+} , опосредованное рецепторами, а также вход Ca^{2+} через неселективные катионные каналы также регулируют базальный тонус сосудов.

мозговым веществом надпочечников в соотношении 4 : 1, в то время как соотношение их концентраций в плазме характеризуется противоположными значениями (адреналин : норадреналин — примерно 1 : 5). Более высокий уровень норадреналина в плазме является следствием описанного выше выделения норадреналина в кровь тонически активными симпатическими нервными окончаниями в стенке сосудов (рис. 28.21).

Адреналин и норадреналин (разд. 20.2) в высокой концентрации вызывают сужение всех сосудов. Это обусловлено активацией α_1 - и α_2 -адренорецепторов в гладкой мускулатуре. В качестве исключения из правила, согласно которому катехоламины вызывают вазоконстрикцию, в низкой концентрации в трех тканях, а именно в скелетной мускулатуре, миокарде и печени адреналин вызывает вазодилатацию. Это обусловлено большим количеством β -адренорецепторов, находящихся в сосудах данных тканей, а также высокой афинностью адреналина к β -адренорецепторам. После блокады β -адренорецепторов даже в скелетной мускулатуре адреналин вызывает сужение сосудов, опосредованное α -адренорецепторами. Норадреналин, напротив, всегда приводит к сужению сосудов из-за его высокой афинности к α -адренорецепторам. Поскольку скелетная мускулатура потребляет примерно 20% минутного объема сердца, различные эффекты адреналина и норадреналина при внутривенном введении также по-разному проявляются в общей реакции системы кровообращения. Так, внутривенное введение норадреналина приводит к сильной вазоконстрикции и, следовательно, к увеличению артериального давления. Введение адреналина, напротив, незначительно снижает периферическое сопротивление, поскольку расширение сосудов в скелетной мускулатуре полностью компенсирует вазоконстрикцию в остальных сосудистых областях.

Ангиотензин II и вазопрессин

! Циркулирующие ангиотензин II и вазопрессин являются сильными модуляторами сосудистого тонуса прежде всего в условиях патологии.

Ангиотензин II. Циркулирующий ангиотензин II может вызывать увеличение артериального давления посредством целого ряда механизмов (рис. 28.22), причем усиление симпатической адренергической вазоконстрикции и, следовательно, действие этого пептидного гормона на ЦНС имеют очень большое значение. В физиологическом диапазоне концентраций сосудосуживающий эффект ангиотензина II проявляется исключительно в кровеносных сосудах почек. Таким образом, гипертензивный эффект ангиотензина II имеет косвенное происхождение.

28.7. Модуляция тонуса сосудов циркулирующими гормонами и вазоактивными пептидами

Катехоламины

! Циркулирующие в крови гормоны мозгового вещества надпочечников влияют на тонус периферических сосудов.

Уровень катехоламинов в плазме. Катехоламины адреналин и норадреналин секретируются

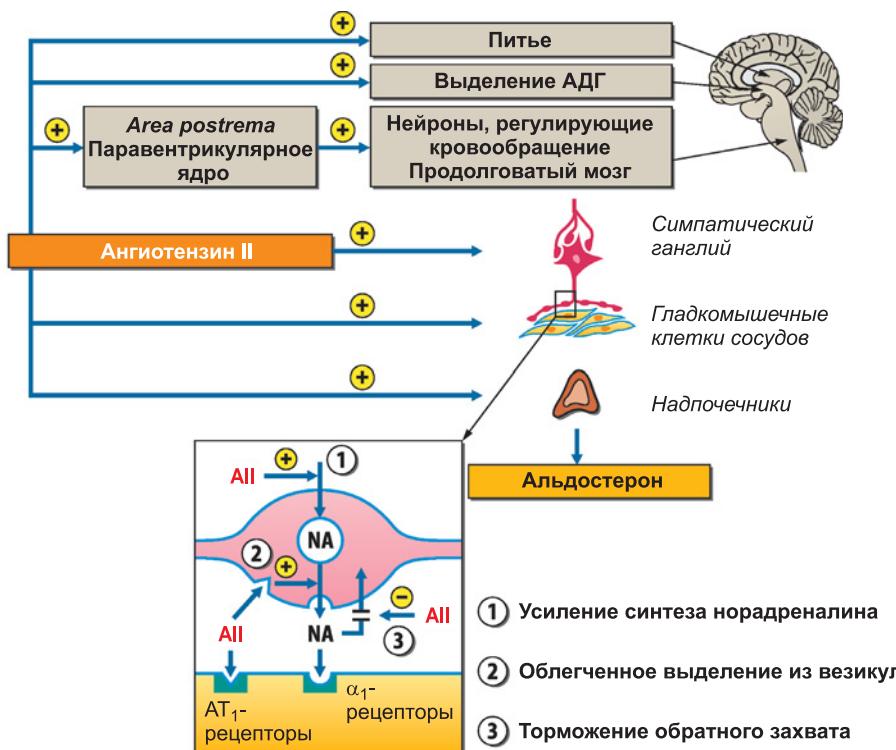


Рис. 28.22. Представление центральных и периферических механизмов воздействия ангиотензина II на систему кровообращения. В дополнение к прямому сосудосуживающему компоненту ангиотензин II (АII) оказывает непрямые гипертензивные влияния, в т. ч. посредством взаимодействия с норадреналином (НА) и центральными механизмами

Эффекты ангиотензина II (разд. 29.9) в основном опосредуются двумя подтипаами рецепторов, AT₁ и AT₂ (нельзя путать с пептидами, номера индексов у которых обозначаются римскими цифрами). Оба рецептора обладают высокой афинностью к ангиотензину II, но практически не имеют сродства к ангиотензину I. Антагонисты AT₁-рецептора, который опосредует большинство сердечно-сосудистых эффектов, являются важными терапевтическими средствами при сердечно-сосудистых заболеваниях.

■■■ В концентрациях, которые находятся ниже порога для вазомоторных реакций, ангиотензин II вызывает трофические эффекты, опосредуемые AT₁-рецептором. Как в миокарде, так и в сосудах, при взаимодействии с другими факторами роста, развивается гипертрофия сократительных клеток, а также усиливается синтез белков внеклеточного вещества (фиброз). Эти эффекты объясняют центральную роль ангиотензина II в патогенезе хронических сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонии, атеросклероза, сердечной недостаточности).

Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ). В физиологических условиях и при низкой концентрации АДГ в плазме эффекты данного пептидного гормона преимущественно опосредуются высокоафинными V₂-рецепторами эпителия собирательных трубочек. Сосудосуживающие эффекты АДГ, который также называют вазопресси-

ном (AVP, аргинин-вазопрессин), проявляются только при сильной кровопотере (геморрагический шок), но не в физиологических условиях. В отличие от кровеносных сосудов системы высокого давления, сосуды в головном мозге и коронарные сосуды реагируют на вазопрессин эндотелий-опосредованной вазодилатацией, поскольку вазопрессин в этих сосудах стимулирует образование оксида азота (NO) через эндотелиальные V₁-рецепторы. Этот механизм при кровопотере и геморрагическом шоке способствует перераспределению сердечного выброса в пользу головного мозга и сердца.

Натрийуретические пептиды

! Миоциты предсердий, эндотелий и клетки ЦНС секретируют пептиды, обладающие сосудорасширяющими и натрийуретическими свойствами.

Семейство натрийуретических пептидов. К ним относятся предсердный натрийуретический пептид А-типа (ANP, атриопептид; 28 аминокислот), натрийуретический пептид В-типа (BNP, *brain natriuretic peptide*; 32 аминокислоты), а также натрийуретический пептид С-типа (CNP, 26 аминокислот). Уродилатин, образованный в клетках дистальных почечных канальцев и секрецируемый в их просвет, относят к натрийуретическим пептидам А-типа. Являясь внутрипочечным пептидом

с паракринным действием, участвует в регуляции водного гомеостаза и натрийуреза.

Стимуляторы и рецепторы. ANP и BNP выделяются миоцитами предсердий в ответ на их растяжение (увеличение объема, повышение центрального венозного давления). Натрийуретические пептиды вызывают увеличение активности внутриклеточной гуанилаткиназы, действуя через рецепторы на плазматической мембране. Повышение уровня этих гормонов в плазме приводит к росту внутриклеточной концентрации цГМФ в клетках с соответствующими рецепторами. Выделение ANP при повышенном центральном венозном давлении вызывает расширение периферических вен и за счет этого перемещение крови от центра к периферии. Расширение сосудов почек, индуцируемое ANP, приводит к вымыванию осмотического градиента в петле Генле, способствуя диурезу. Период полураспада натрийуретических пептидов составляет всего несколько минут, поскольку они ферментативно расщепляются **нейтральной эндопептидазой (NEP)** или выводятся из крови путем рецепторопосредованного поглощения.

■ При хронической гемодинамической перегрузке сердца желудочковый миокард также выделяет ANP и BNP или их предшественники проANP и проBNP. Пептид NT-проBNP образуется при высвобождении BNP из проBNP и обладает долгим временем полураспада; его уровень служит клиническим маркером хронической сердечной недостаточности. Выделяемый клетками эндотелия пептид CNP обладает сильными сосудорасширяющими свойствами. В отличие от ANP и BNP CNP обладает достаточно слабым натрийуретическим эффектом и не ингибит ренин-ангиотензиновую систему. CNP, характеризующийся крайне низкой концентрацией в плазме, оказывает в большей степени аутокринное и паракринное действие, в то время как ANP и BNP можно рассматривать как циркулирующие гормоны.

28.9. Феохромоцитома

Патология. Феохромоцитомы — преимущественно доброкачественные опухоли мозгового вещества надпочечников и симпатических ганглиев (лишь 10% опухолей злокачественны), которые образуются из хромафинной ткани нервного гребня. Опухоли постоянно или периодически продуцируют адреналин и норадреналин, причем клиническая симптоматика заболевания в основном определяется соотношением этих катехоламинов и, следовательно, может очень сильно различаться.

Симптомы. При преобладающей секреции норадреналина феохромоцитомы являются редкой причиной гипертонии (0,1–0,2% всех пациентов с артериальной гипертонией), которая больше чем у половины пациентов проявляется в форме приступов (пароксизмальная гипертония). К основным симптомам относятся головные боли, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение и внутреннее беспокойство.

Если доминирует секреция адреналина, то возникает тахикардия, потеря веса и зачастую сахарный диабет. У пациентов с нейрофибромузом (болезнью Реклингхаузена), как и при заболевании Гиппеля–Линдау (генетический дефект 3 хромосомы, гемангиобластома сетчатки и мозжечка), часто формируются феохромоцитомы (примерно 10% случаев).

Диагноз. Характерным признаком служит повышение автономной продукции катехоламинов, которое можно обнаружить путем определения самих катехоламинов и продуктов их распада в моче (ваниллинадреналиновая кислота).

Терапия. В первую очередь хирургическое вмешательство после подготовки пациента с использованием комбинации α - и β -адреноблокаторов.

■ ■ ■ **Адреномедуллин.** Адреномедуллин человека впервые был выделен из коры надпочечников (КНП). Этот пептид из 52 аминокислот синтезируется разными типами клеток и тканей (сердце, почки, головной мозг), причем важнейшим его источником являются клетки эндотелия, гладкомышечные и мезангимальные клетки. Синтез и секреция адреномедуллина стимулируют гуморальные и механические факторы, в том числе гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды, ангиотензин II, цитокины, нарушение целостности эндотелия сосудистой стенки. На основании гомологии с пептидами, родственными гену кальцитонина (CGRP), часть клеточных эффектов адреномедуллина опосредуется CGRP-рецепторами. Однако помимо этого существуют специфические рецепторы, активация которых приводит к активации аденилаткиназы, а также фосфолипазы C. Адреномедуллин является мощным вазодилататором. Его действие обусловлено увеличением эндотелиальной продукции NO, а также повышением концентрации цАМФ в гладких мышцах. В почках адреномедуллин, несмотря на снижение среднего артериального давления, вызывает выраженные вазодилататорные и сильные натрийуретические реакции. Поскольку у здорового человека уровень циркулирующего в плазме адреномедуллина очень низок, на первый взгляд его можно рассматривать как локальный вазоактивный пептид, который может действовать как аутокринно, так и паракринно. Однако адреномедуллин относится к циркулирующим гормонам в патофизиологических условиях. Такие заболевания, как гипертония, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, а также острые состояния, например септический шок и инфаркт миокарда, могут сопровождаться повышением уровня адреномедуллина.

Коротко

Модуляция сосудистого тонуса циркулирующими гормонами и вазоактивными пептидами

Циркулирующие гормоны различных эндокринных систем оказывают влияние на тонус периферических сосудов, причем особенно важное значение имеют катехоламины. Уровни адреналина и норадреналина в плазме, составляющие соответственно 0,1–0,5 и 0,5–3 нмоль/л в условиях покоя, повышаются при физической работе до 5 и 10 нмоль/л соответственно. Оба гормона обладают вазоконстрикторными эффектами, опосредуемыми α_1 -адreno-

рецепторами. Адреналин, который также обладает большой аффинностью к β -адренорецепторам, в физиологических концентрациях вызывает расширение сосудов в скелетной мускулатуре, миокарде и печени.

Наряду с гипертензивными эффектами, которые опосредуются большей частью косвенными механизмами в ЦНС и почках, ангиотензин II оказывает трофическое воздействие на стенку сосудов (пролиферация, увеличение синтеза белков матрикса).

Антидиуретический гормон (вазопрессин) вызывает сужение большинства периферических сосудов (но не сосудов головного мозга и коронарных сосудов).

Атриальный натрийуретический пептид (ANP) и BNP выделяются миоцитами предсердий в ответ на растяжение и вызывают расширение сосудов, снижение артериального давления и объема циркулирующей крови.

Метаболизм и поглощение вазоактивных веществ. В эту категорию входят активный транспорт в эндотелий биогенных аминов, таких как серотонин и норадреналин, и их последующее окислительное дезаминирование. В зависимости от области сосудистого русла уровень клиренса находится в пределах между 20 и 60%. Метаболизм циркулирующих в крови вазоактивных адениновых нуклеотидов (АТФ, АДФ), которые в основном выделяются тромбоцитами, также осуществляется эндотелием. При участии каскада эктонуклеотидаз на луминальной поверхности эндотелия АТФ через АДФ и АМФ расщепляется до аденоцистозина; последний поглощается эндотелием через мембранные транспортеры и, как правило, повторно фосфорилируется до АТФ. Другой эндотелиальный энтофермент, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) в обычных условиях обнаруживается преимущественно в эндотелии легких, жировой ткани и почек. АПФ идентичен киназе II и, следовательно, ответственен за протеолитическую инактивацию брадикинина, одного из сильнейших эндотелиальных вазодилататоров (рис. 28.23).

Синтез и секреция вазоактивных аутакоидов. Этот путь представляет собой функционально более значимый механизм модуляции тонуса сосудов эндотелием. Важнейшими эндотелиальными аутакоидами являются **эндотелиальный релаксирующий фактор** (ЭРФ), который идентичен оксиду азота (NO), простациклин (PGI_2), **эндотелиальный гиперполяризующий фактор** (ЭГФ), сосудорасширяющий пептид **CNP**, а также пептиды **эндотелин-1** и **уротензин II**, обладающие ва-

28.8. Эндотелий: центральный модулятор сосудистых функций

Модуляция сосудистого тонуса, опосредуемая эндотелием

! Образуя и выделяя вазоактивные аутакоиды, а также активируя или инактивируя циркулирующие в крови вазоактивные вещества, эндотелий является центральным модулятором локального тонуса сосудов.

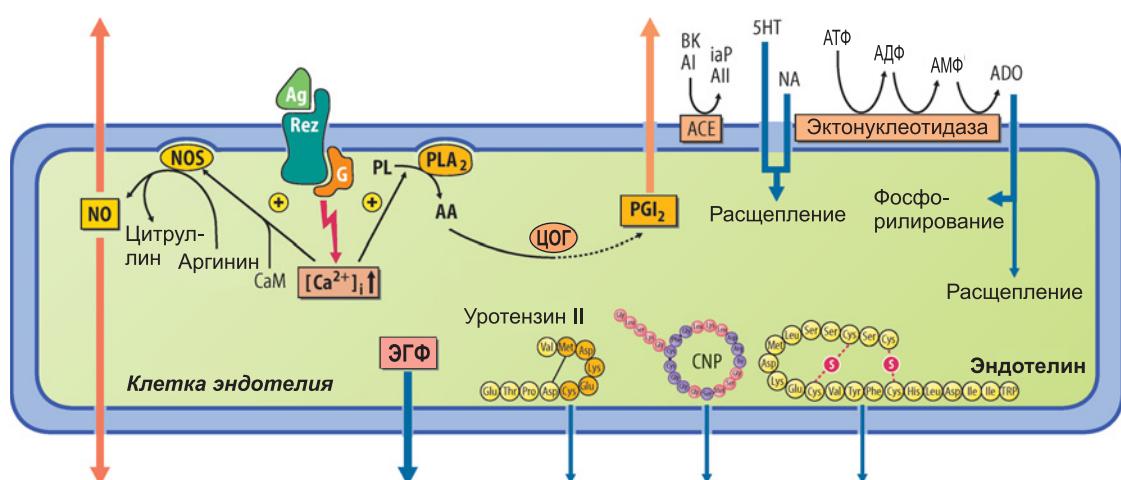


Рис. 28.23. Важнейшие вазомоторные функции эндотелия: AI — ангиотензин I; AII — ангиотензин II; BK — брадикинин; iaP — вазоактивные пептиды; ACE — ангиотензинпревращающий фермент; ADO — аденоцистозин; 5-HT — серотонин; NA — норадреналин; ЦОГ — циклооксигеназа; PL — фосфолипиды; PLA₂ — фосфолипаза A₂; AA — арахидоновая кислота; CaM — кальмодулин; NOS — синтаза NO; Ag — агонист; Rez — рецептор; G — G-белок. Для наглядности представлен сигнальный каскад, приводящий к увеличению внутриклеточной концентрации кальция ($[Ca^{2+}]$) (высвобождение из внутриклеточных депо и трансмембранный вход)

Таблица 28.1. Эндотелиальные факторы, участвующие в поддержании сосудистого гомеостаза

Вазоактивные факторы	NO Простациклин ЭГФ (эндотелиальный гиперполяризующий фактор) Натрийуретический пептид С Эндотелин-1 Эндопероксид (PGH2) Ангиотензин II Уротензин II
Гемостатические и фибринолитические факторы	Тканевой активатор плазминогена (тPA) Тромбомодулин Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) Тканевой фактор Фактор фон Виллебранда
Модуляторы роста	NO Простациклин ЭГФ (эндотелиальный гиперполяризующий фактор) Натрийуретический пептид С Эндотелин-1 Ангиотензин II Уротензин II
Модуляторы воспаления	Хемокины (MCP-1) Молекулы адгезии (VCAM-1, ICAM-1, селектины) Цитокины (ФНО α , интерлейкины 1, 16 и 18)

зоконстрикторным действием. Большинство этих вазоактивных аутакоидов одновременно являются модуляторами роста и участвуют в поддержании сосудистого гомеостаза (табл. 28.1).

Регуляция образования NO эндотелием

Клетки эндотелия конститутивно экспрессируют NO-синтазу, активность которой регулируется Ca^{2+} /кальмодулином и фосфорилированием.

Базальный синтез NO. Образование оксида азота (NO), активно диффундирующего газа, происходит в эндотелии при участии конститутивной эндотелиальной синтазы NO (eNOS). Активирующийся связыванием с Ca^{2+} /кальмодулином, этот фермент синтезирует NO из аминокислоты L-аргинина с отщеплением L-цитруллина. Зависимость активации eNOS от связывания с Ca^{2+} /кальмодулином проявляется в том, что все рецепторзависимые и независимые агонисты, повышающие внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в эндотелиальных клетках (например, ацетилхолин, брадикинин, гистамин, тромбин,

вещество Р), также усиливают образование NO. Активность фермента в дальнейшем регулируется его фосфорилированием. За это отвечают некоторые протеинкиназы, причем физиологически наиболее важны те из них, которые постоянно активируются путем механической стимуляции эндотелия.

Даже в покое почти во всех сосудах происходит постоянный базальный синтез NO в эндотелии и, следовательно, ослабление вазоконстрикции, вызванной активностью симпатических волокон. Различные физические воздействия на эндотелий усиливают базальный синтез и выделение NO. К ним относятся вязкое сопротивление тока крови, воздействующее на поверхность эндотелия (*viscous drag*), вызванные работой сердца пульсовые циклы растяжения и расслабления, механическая деформация сосудов в сокращающейся скелетной мускулатуре и в сердце, а также снижение парциального давления O_2 в артериолах.

Образование NO, зависимое от напряжения сдвига. Синтез NO, вызванный током крови, происходит в крупных, а также в мелких резистивных артериях и артериолах. Физиологическое значение этого процесса при повышенной потребности ткани в кровоснабжении заключается в адаптации проводимости более крупных артерий, которые не охвачены метаболической вазодилатацией сосудов микроциркуляторного русла. Таким образом, при заданном перфузационном давлении можно использовать весь потенциал кровоснабжения органа (рис. 28.9), что было бы невозможно только при метаболическом расширении терминальных резистивных сосудов. Поскольку напряжение сдвига на поверхности эндотелия в сосуде обратно пропорционально радиусу в третьей степени, то вазоконстрикция также может привести к усиленному выделению NO. Это означает, что миогенная или нейрогенная вазоконстрикция афферентных артерий даже при незначительном снижении кровоснабжения сильно ослабляются за счет усиленного выделения NO, вызванного напряжением сдвига (рис. 28.24). Сужение сосудов, вызванное активностью вазоконстрикторных симпатических волокон, полностью перевешивается метаболически вызванной вазодилатацией сосудов микроциркуляции при мышечной работе и устраняется в более проксимальных сосудах. Торможение выброса норадреналина из пресинаптических варикозов за счет интенсивного синтеза NO также способствует ослаблению нейрогенной вазоконстрикции (рис. 28.21).

Соответствующее воздействие можно наблюдать и при миогенной реакции. Таким образом, в разных участках сосудистого русла при торможении синтеза NO наблюдаются усиленные миогенные реакции.

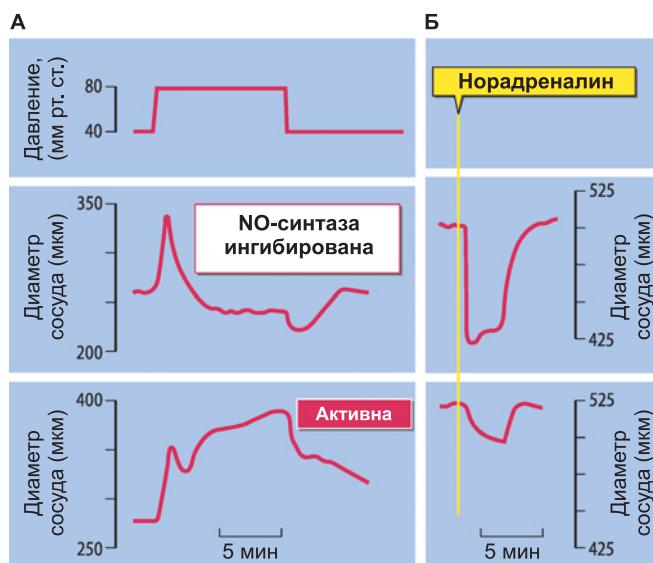


Рис. 28.24. Влияние индуцированного напряжением сдвига высвобождения NO на вазоконстрикцию, вызванную норадреналином, в перфузируемых терминальных мезентериальных артериях. **А.** Резкое повышение трансмурального давления в перфузируемом сосуде приводит только к миогенной реакции, но не к выработке NO (ингибиция NO-синтазы): после временного пассивного увеличения диаметра происходит вазоконстрикция, сопровождающаяся уменьшением диаметра до значений, ниже исходных. В сосуде с активной NO-синтазой миогенная вазоконстрикция ослабляется настолько, что проявляется лишь пассивное увеличение диаметра из-за постоянной продукции NO, зависимой от напряжения сдвига. **Б.** После ингибиции NO-синтазы вазоконстрикция, вызванная норадреналином, значительно сильнее, чем при активной NO-синтазе. Это объясняется отсутствием связанных с NO вазодилатационных компонентов

Механизм воздействия и эффекты NO

! Расслабляющее воздействие NO на гладкую мускулатуру опосредуется активацией растворимой гуанилатциклазы.

Влияние на сосуды. Связывание NO с ионом Fe^{2+} гемосодержащей субъединицы гуанилатциклазы приводит к изменению конформации соседнего катализитического центра и тем самым к увеличению скорости превращения ГТФ в цГМФ. Повышение внутриклеточной концентрации цГМФ вызывает активацию цГМФ-зависимой протеинкиназы (PKG), которая в свою очередь запускает молекулярные механизмы, приводящие к расслаблению гладкой мускулатуры посредством снижения внутриклеточной концентрации кальция. Кроме того, цГМФ напрямую может активировать ионные каналы. Наряду с активацией растворимой гуанилатциклазы, которая является важнейшим рецептором NO, этот радикал также может оказывать эффект

при взаимодействии с другими железосодержащими ферментами или посредством реакций S-нитровилирования.

Некоторые вазодилататоры, действующие через высвобождение NO, например серотонин, ацетилхолин, тромбин и АТФ, при непосредственном контакте с гладкой мускулатурой вызывают ее сокращение через соответствующие рецепторы гладкомышечных клеток. Таким образом, вазомоторный ответ сосуда на действие этих агонистов представляет собой суммарный эффект опосредуемой эндотелием вазодилатации (обусловленной напряжением сдвига и агонистами) и вызванного напрямую сокращения гладких мышц. При функциональных нарушениях эндотелия (например, при гиперхолестеринемии, сахарном диабете, атеросклерозе), которые сопровождаются уменьшением синтеза NO, доминирует вазоконстрикторный ответ на влияние агонистов.

■ ■ ■ **Индуцируемая NO-синтаза.** Различные клетки, например макрофаги, мезангимальные клетки, кардиомиоциты и гладкомышечные клетки, после стимуляции бактериальными токсинами (эндотоксином), а также цитокинами (интерлейкином-1, TNF- α и γ -интерфероном) экспрессируют индуцируемую NO-синтазу. Этот фермент не обладает Ca^{2+} -зависимой регуляцией, а количество выделяемого NO, которое может быть в 1000 раз больше по сравнению с продукцией конститтивного фермента, в основном регулируется числом имеющихся в наличии молекул фермента. В таких высоких концентрациях NO вызывает цитотоксические эффекты, в том числе из-за образования серно-железных комплексных соединений в активных центрах ферментов энергетического обмена в клетках. Экспрессия индуцируемой NO-синтазы в стенке сосудов (гладкомышечными клетками и макрофагами) также служит причиной чрезмерной вазодилатации и падения артериального давления, плохо поддающегося лечению, при **септическом шоке**.

Последствия снижения концентрации NO.

Ряд сердечно-сосудистых заболеваний (высокое артериальное давление, гиперхолестеринемия, сахарный диабет) связаны со снижением уровня биодоступного NO, что может рассматриваться как ранний клинически значимый маркер развития атеросклероза. Снижение уровня биодоступного NO сопровождается усилением активации тромбоцитов. Высвобождаемые при этом вещества, содержащиеся в тромбоцитах (PGF, EGF, TF β , серотонин и тромбоксан A2), не только непосредственно вызывают сокращение гладкой мускулатуры сосудов, но и стимулируют ее рост, что служит одним из первых признаков развития атеросклероза (**рис. 28.25**). Кроме того, NO ингибирует экспрессию различных генных продуктов сосудистой стенки, участвующих в развитии атеросклероза. Так, NO препятствует активации транскрипционного фактора NF κ B, который контролирует экспрессию молекул адгезии Е-селектина, Р-селектина и VCAM-1, а также хемокина CCL2 (ранний моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), что

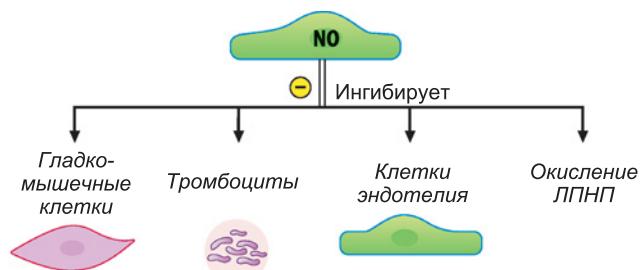


Рис. 28.25. Вазопротекторное действие NO в сосудистой системе. Оксид азота (NO) оказывает множество эффектов, которые препятствуют развитию сосудистых заболеваний, особенно атеросклероза и острой окклюзии сосудов. Помимо того, он ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

в значительной мере контролирует проникновение моноцитов в стенку сосуда. Снижение внутриклеточной концентрации NO сопровождается ослаблением этого защитного антиатеросклеротического эффекта.

Эндотелины и уротензин

! Эндотелин-1 является сильным вазоконстриктором; уротензин также образуется в эндотелии и обладает сходными эффектами (вазоконстрикция, пролиферация сосудов).

Эндотелины. Эндотелины (ET) являются распространенной группой пептидов (ET-1, ET-2, ET-3; каждый состоит из 21 аминокислоты) и образуются в эндотелиальных клетках, а также в нейронах, клетках эпителия и кишечника. В эндотелии в основном синтезируется ET-1. Это сильный вазоконстриктор, кроме того он вызывает значительные пролиферативные эффекты в гладкой мускулатуре сосудов через рецепторы, связанные с G-белками (рецепторы ET_A и ET_B). Сокращение гладких мышц, вызванное ET-1, обусловлено продолжительным входом Ca²⁺ в клетку через неселективные катионные каналы, а также активацией сигнального пути Rho/Rho-киназы. Хотя ET-1 не играет центральной роли в поддержании артериального давления, использование антагонистов к рецептору ET-1 позволяет продемонстрировать, что ET-1 вносит значительный вклад в повышение базального тонуса сосудов. У здорового испытуемого непродолжительная системная инфузия антагониста рецептора ET-1, блокирующего оба рецептора, вызывает сильное снижение давления и уменьшение периферического сопротивления. Несмотря на свое сосудосуживающее действие, эндотелин не играет существенной роли при возникновении гипертонии.

Уротензин II. Уротензин II относится к циклическим ундекапептидам, обладающим сходным спектром эффектов с ET-1 (вазоконстрикцией, пролиферацией гладкомышечных клеток и ремоделированием миокарда). Уротензин II синтезируется в эндотелии артерий, а также макрофагами, моторными нейронами спинного мозга и клетками эндокринных органов.

■ При хронической сердечной недостаточности, постинфарктном состоянии и легочной гипертензии усиливается экспрессия уротензина II и его рецепторов. В атеросклеротических бляшках тоже отмечена высокая концентрация уротензина II. Подобно ET-1, патофизиологическая роль уротензина II заключается не только в усиленной вазоконстрикции, но и в запуске процессов ремоделирования в сосудах и миокарде.

Ферментативные источники радикалов кислорода в сосудах

! Радикалы кислорода ограничивают биологические эффекты NO и активируют эндотелий.

Ферментативные источники радикалов кислорода. Количество биодоступного NO в стенках сосудов определяется активностью NO-синтазы и уровнем ее экспрессии, а также локальной продукцией кислородных радикалов, прежде всего супероксид-ионов (O₂⁻). NO характеризуется очень высокой скоростью реакции с O₂ с образованием пероксинитрита — одного из самых сильных окислителей в организме.

Радикалы кислорода образуются во множестве систем. Наряду с митохондриями в их образовании участвуют такие ферменты, как ксантинооксидаза, цитохром-P450-моноксигеназа, циклооксигеназа, липоксигеназа и моноаминооксигеназа, а в определенных патофизиологических условиях и NO-синтаза. Однако важнейшими ферментами, производящими кислородные радикалы, являются НАДФН-оксидазы группы Nox.

Изоформа Nox2 опосредует в лейкоцитах продукцию O₂⁻, который после промежуточной стадии с образованием H₂O₂ и при участии миелопероксидазы образует хлорноватистую кислоту (HClO). С помощью механизмов такого рода белки семейства Nox участвуют в иммунной защите. Белки Nox1, Nox2 и Nox4, экспрессируемые в сердечно-сосудистой системе, не только участвуют в активации клеток повреждающими факторами и гормонами. Продукция радикалов белками Nox играет важную роль в трансдукции сигнала в клетках.

В организме существуют различные системы антиоксидантов. Хотя в водном растворе O₂⁻ способен превращаться в O₂ и H₂O₂ без участия ферментов, супероксиддисмутаза ускоряет эту реакцию более чем в 20 000 раз (рис. 28.26).

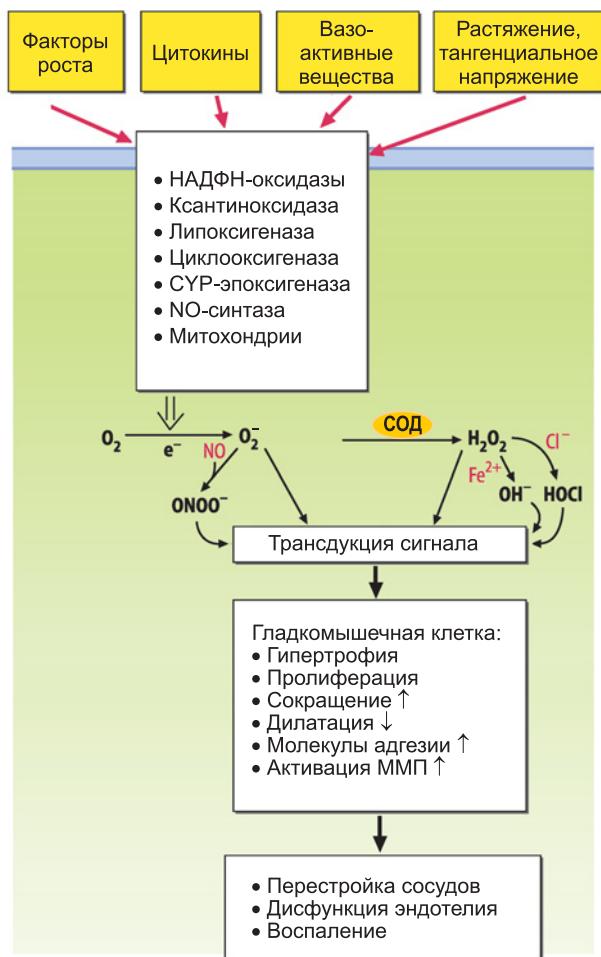


Рис. 28.26. Образование радикалов кислорода в клетках сосудов. Различные системы в клетке участвуют в продукции супероксид-анионов (O_2^-). O_2^- инактивирует NO или при участии супероксиддисмутазы (СОД) превращается в H_2O_2 . Различные активные формы кислорода активируют многочисленные сигнальные пути, регулирующие сосудистую функцию. Таким образом, интенсивное образование радикалов кислорода приводит к усиленной пролиферации гладкомышечных клеток, к повышению сосудистого тонуса и к активации воспалительных реакций. Эти процессы, в свою очередь, способствуют ремоделированию сосудов и развитию дисфункции эндотелия. \downarrow понижение; \uparrow повышение; ММП — матриксная металлопротеиназа

28.10. Эндотелиальная дисфункция

Патология и причины. Эндотелий обладает антиатеросклеротическими свойствами, в т. ч. ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов, а также пролиферацию гладкомышечных клеток и снижает тонус сосудов за счет выработки NO и простациклина. Сердечно-сосудистые факторы риска, такие как высокое артериальное давление, нарушения обмена липидов, курение и сахарный диабет, а также выраженные сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, ишемия

миокарда) и воспалительные процессы активируют эндотелий, что приводит к существенным изменениям его свойств. Это состояние, называемое эндотелиальной дисфункцией, сопровождается снижением содержания биодоступного NO в эндотелии, в основном в результате усиления продукции радикалов кислорода сосудами. Дисфункция эндотелия характеризуется ограничением или выпадением эндотелий-зависимой вазодилатации.

Диагноз. В клинической практике дисфункцию эндотелия диагностируют при ослаблении эндотелий-зависимой вазодилатации. Ее степень можно определить путем измерения доли эндотелий-зависимого кровотока в руке и коронарных сосудах с помощью плетизмографического или ультразвукового метода, при этом высвобождение NO эндотелием усиливается двумя путями: инфузий агонистов, таких как ацетилхолин, или повышением напряжения сдвига при реактивной гиперемии.

Последствия. Дисфункциональный эндотелий утрачивает присущие ему вазопротекторные свойства и способствует развитию атеросклероза, например за счет выделения молекул адгезии и хемокинов. Эндотелиальная дисфункция является, таким образом, независимой предпосылкой развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и внезапная сердечная недостаточность.

28.11. Атеросклероз

Симптомы. Атеросклероз — это медленно прогрессирующее воспалительное заболевание стени артерий, в ходе которого происходит фокальное утолщение интимы сосуда, сопровождающееся накоплением липидов и липидосодержащих макрофагов (пенистые клетки), а также интенсивное образование соединительной ткани, богатой коллагеновыми волокнами (атеросклеротическая бляшка).

Заболевание развивается прежде всего в гемодинамически предрасположенных к этому участках сосудистого русла (местах разветвления, зонах застоя, изгиба). К ним относятся брюшная аорта, коронарные артерии, внутренняя сонная артерия и бедренная артерия.

Причины и патология. Развитие дисфункции эндотелия в результате, например, артериальной гипертонии, гиперхолестеринемии и/или сахарного диабета, как правило, является основным событием при развитии атеросклероза. Моноциты проникают через активированный эндотелий в стенку сосуда и под влиянием цитокинов и факторов роста трансформируются в макрофаги. Через специальные рецепторы (scavenger-рецепторы) эти клетки поглощают большие количества липопротеинов (прежде всего окисленных ЛПНП) и, таким образом, превращаются в «пенистые» клетки. Вместе с мигрировавшими лимфоцитами и внеклеточно осажденным холестерином (высвобождаемым из некротиче-

ских клеток) они сначала уже в молодом возрасте образуют жировые полосы, желтоватые субинтимальные отложения липидов, из которых впоследствии со временем формируется липидное ядро (атерома).

Под влиянием хемокинов и факторов роста (например, тромбоцитарного фактора роста), секретируемых макрофагами, клетками эндотелия и тромбоцитами, в дальнейшем происходит миграция гладкомышечных клеток из медии сосуда в субинтимальное пространство и последующая их пролиферация. Гладкомышечные клетки синтезируют и выделяют протеогликаны, эластин и коллаген и отвечают за образование фиброзной бляшки. В результате формирования бляшек может произойти сужение просвета сосуда и, следовательно, ухудшение кровоснабжения (см. 27.2). Для прогнозирования заболевания по сравнению с вызванной бляшкой степенью стеноза сосуда гораздо более значимы строение и состав бляшки, которые определяют, остается бляшка стабильной или разрывается. Разрыв бляшки опасен: из-за образования тромба может произойти закупорка сосуда (инфаркт). Для нестабильных бляшек, подверженных угрозе разрыва, прежде всего характерно большое жировое ядро (более 40% объема бляшки), тонкая фиброзная оболочка бляшки или локальное воспаление.

мышечных клеток вдоль стенки сосуда. Частным патофизиологическим случаем артериогенеза во взрослом организме называют избыточное увеличение (до 20 раз) первоначальноrudimentарных коллатералей до размера функциональных артерий в скелетной мускулатуре или в сердце при закупорке афферентной артерии.

Фазы ангиогенеза. Ангиогенез является сложным многостадийным процессом, в ходе которого происходит контролируемое взаимодействие клеток сосудов с внеклеточным матриксом. Хотя клетки эндотелия играют ключевую роль в начальной фазе ангиогенеза, в дальнейших стадиях образования сосудов принимают также участие гладкомышечные клетки, перициты и фибробласти.

В нормальных условиях клетки эндотелия характеризуются весьма низкой скоростью репликации (менее 0,01%). Ангиогенные стимулы активируют эндотелиальные клетки, что приводит к резкому запуску пролиферации. В фазе активации, ветвления капилляраподобных структур и дифференциации можно выделить следующие этапы:

- повышение проницаемости вен, сопровождающееся отложением фибрина вне сосудов;
- выделение протеаз эндотелием;
- разрушение базальной мембранны и внеклеточного матрикса, окружающего сосуд;
- миграция эндотелия;
- пролиферация эндотелия, а также формирование просвета капилляра;
- анастомоз новообразованных капилляров, начало кровоснабжения;
- развитие структуры стенки, мобилизация и дифференцировка гладкомышечных клеток и перицитов.

Первоначальное увеличение проницаемости сосуда в основном является следствием активации эндотелиальных клеток VEGF. Эта активация дополнительно связана с повышенной интенсивностью синтеза NO и расширением резистивных сосудов (**рис. 28.27**).

■■■ Ангиогенное переключение. Миграция клеток в ткань требует локального разрушения базальной мембранны и окружающего внеклеточного матрикса. В этом процессе принимают участие сериновые протеазы — активаторы плазминогеназа (tPA, uPA), а также матриксная металлопротеиназа. В ходе протеолиза внеклеточного матрикса происходит высвобождение и активация целого ряда связывающих гепарин эндотелиальных факторов роста (IGF, VEGF, IGF-1) и хемокинов. Наконец, регуляция ангиогенеза осуществляется множеством молекул, действующих паракринно и аутокринно, с положительной или отрицательной регуляторной активностью, а также локальными метаболическими стимулами (гипоксия, гипогликемия). Инициация этого процесса является относительно дискретным, ограниченным по времени событием, называемым ангиогенным переключением, вызванным сдвигом баланса между проангиогенными и антиангиогенными модуляторами в пользу ангиогенных стимулов.

Ангиогенез

! Под ангиогенезом понимают процесс роста и перестройки примитивных капилляров в сложную зрелую сеть сосудов.

Понятие. Ангиогенез имеет центральную функцию в эмбриональном развитии. Во взрослом организме он также имеет особое значение, например в процессе пролиферации эндометрия во время менструального цикла или при заживлении ран. Ангиогенез играет важную роль в росте опухолей, жировой ткани, в развитии атеросклероза, а также диабетической ретинопатии. Он включает в себя процесс ветвления капилляраподобных структур из существующих посткапиллярных венул, а также образование новых капилляров путем прорастания периэндотелиальных клеток (**инвагинация**) или трансэндотелиальных клеточных мостиков в существующие капилляры.

Под васкулогенезом подразумевается образование кровеносных сосудов путем дифференциации клеток-предшественников в эндотелиальные клетки с последующим формированием примитивной сети сосудов. Этот процесс имеет место преимущественно в ходе эмбрионального развития.

■■■ Понятие **артериогенез** включает созревание сосудов, сопровождающееся рекрутингом и миграцией гладко-

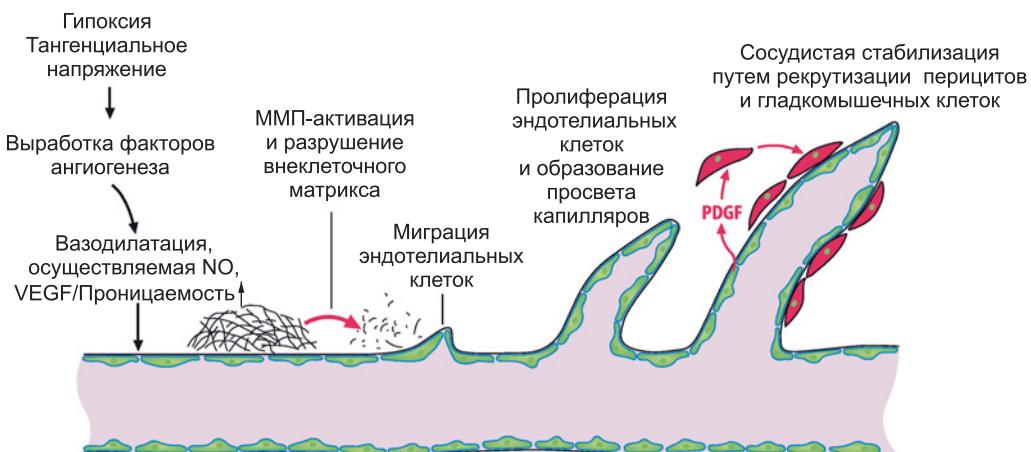


Рис. 28.27. Схематичное представление отдельных стадий ангиогенеза. На заключительном этапе образования сосудов выработка PDGF эндотелиальными клетками приводит к мобилизации перицитов и гладкомышечных клеток, которые стабилизируют новообразованные сосуды. PDGF — тромбоцитарный фактор роста; ММП — матриксная металлопротеиназа

Специфические факторы роста сосудов

! Важным элементом регуляции ангиогенеза является группа эндотелиальных факторов роста сосудов (VEGF) вместе с соответствующими рецепторами.

VEGF. В настоящее время известно пять генов семейства белков VEGF (VEGF-A-E), из которых наиболее важным представителем является VEGF-A. Его экспрессия определяется множеством факторов, в т. ч. провоспалительными. Однако наибольшее значение имеет экспрессия, запускаемая опосредованно через транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией (HIF). HIF является димером, состоящим из белков HIF-1 α и HIF-1 β /ARNT. В нормальных условиях HIF-1 α постоянно маркируется пролилгидроксилазой в кислородзависимой реакции, после чего убiquитинируется и расщепляется в протеасомах. При нехватке кислорода деградации не происходит и HIF-1 α вместе с HIF-1 β /ARNT в клеточном ядре может увеличивать уровень экспрессии индуцируемых гипоксией генов, таких как VEGF-A, или эритропоэтин в почках.

■■■ VEGF действует через три разных рецептора (VEGFR-1, раньше Flt-1; VEGFR-2, раньше Flk-4) (разд. 2.5) с тирозин-киназной активностью. В то время как VEGFR-1 и VEGFR-2 преимущественно экспрессируются в эндотелии сосудов и опосредуют множество эффектов белков семейства VEGF, особенно изоформы VEGF-A, VEGFR-3 в основном обнаруживается в лимфатическом эндотелии. Например, мутация гена VEGFR-3, основным лигандом которого является VEGFR-C, приводит к значительным нарушениям в лимфатической системе (наследственная лимфедема). Большая биологическая значимость VEGF в эмбриональном развитии подтверждается тем фактом, что повреждение даже одного аллеля гена VEGF оказывается летальным.

Ангиопоэтин. Вторую группу эндотелий-специфических факторов роста представляют ангиопоэ-

тины (Ang-1, -2, -3, -4), которые преимущественно через receptor Tie2 оказывают стимулирующие или тормозящие эффекты на васкулогенез и ангиогенез. Гликопротеины Ang-1 и Ang-2 связываются с Tie2 с одинаковым сродством, причем Ang-2 действует как естественный антагонист Ang-1 (аналогичная агонистико-антагонистическая картина эффектов наблюдается для Ang-4 и Ang-3). В то время как Ang-1 в основном экспрессируется periэндотелиальными клетками, включая гладкомышечные клетки, Ang-2 экспрессируется в эндотелии тканей с сильным ремоделированием сосудов, таких как яичник, матка и плацента. Аналогично делеции гена VEGF, отсутствие Tie2 у мыши также приводит к появлению нежизнеспособного фенотипа с сильными аномалиями морфогенеза сосудов и гематопоэза.

■■■ В то время как сигнальный путь VEGF контролирует целый ряд различных процессов при образовании сосудов, от васкулогенеза до последующей экспансии сосудистой сети, функция сигнального пути Ang/Tie2, по-видимому, ограничена более поздними стадиями развития сосудов, такими как созревание и ремоделирование сети, причем здесь можно наблюдать противоположные эффекты обоих лигантов Ang-1 и Ang-2.

28.12. Ангиогенез опухолей

Патология. Ангиогенез является одним из основных процессов, определяющих как рост опухолей, так и их метастазирование. Чтобы размножаться, клетки опухолей, как и другие клетки, должны снабжаться кислородом и питательными веществами через сосудистую систему. Ограничение диффузионного транспорта на очень короткие расстояния означает, что опухолям, начиная с определенного размера (объемом примерно 2 мм^3) для пролиферации необходима сеть снабжающих их кровеносных сосудов. Формирование сосудов может осуществляться

путем ветвления или инвазивного роста уже существующих сосудов. Ключевым механизмом является усиленный синтез опухолевыми клетками ангиогенных факторов, таких как белки семейства VEGF и ангиопоэтинов, что в основном индуцируется гипоксией.

Терапия. В качестве нового терапевтического подхода при лечении опухолей в настоящее время проводят испытания ингибирования ангиогенных факторов и их рецепторов или стимуляции эндогенных ингибиторов ангиогенеза.

Коротко

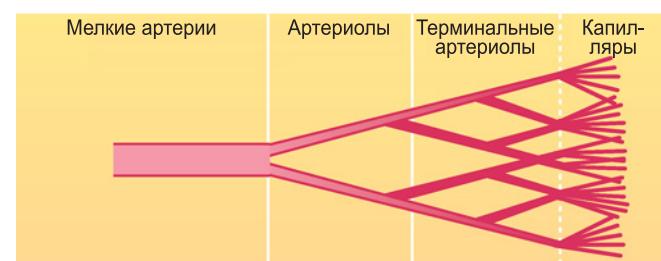
Эндотелий: центральный модулятор сосудистых функций

Эндотелий модулирует концентрацию циркулирующих в крови вазоактивных веществ и принимает участие в регуляции тонуса сосудов путем образования и секреции вазоактивных аутакоидов: важнейшую роль в этом играет оксид азота (NO), который высвобождается в зависимости от напряжения сдвига и вызывает расширение мелких артерий и артериол. Это ослабляет миогенную и нейрогенную вазоконстрикцию.

При повреждении эндотелия высвобождается эндотелин-1, сильный вазоконстрикторный пептид. Клетки эндотелия и гладкомышечные клетки образуют радикалы кислорода, которые в низких концентрациях действуют как сигнальные молекулы и стимулируют в сосудах множество сигнальных каскадов посредством активации или торможения ферментов и факторов транскрипции.

Примерами отчасти синергического, отчасти антагонистического взаимодействия этих локальных механизмов на тонус сосудов являются ауторегуляция областей кровообращения, функциональная гиперемия и реактивная гиперемия.

Ауторегуляция. Основной механизм ауторегуляции обеспечивает миогенная реакция. В этом случае при повышении трансмурального давления происходит миогенно обусловленное сокращение, настолько сильное, что кровоснабжение остается неизменным в широком диапазоне давлений. Вне этого диапазона наблюдается более или менее пассивное растяжение сосудов. Феномен ауторегуляции можно прежде всего наблюдать в сосудах почек, головного мозга, сердца, скелетной мускулатуры и желудочно-кишечного тракта (рис. 28.29).



Относительная чувствительность

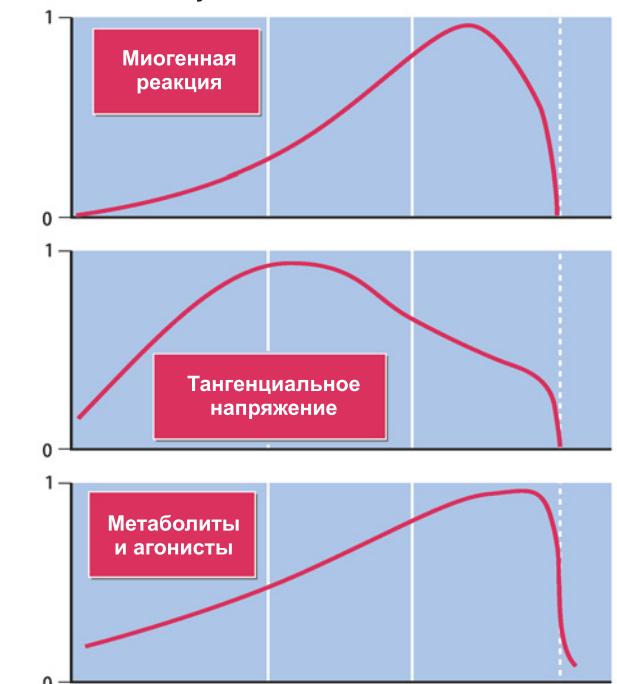


Рис. 28.28. Распределение чувствительности артериальной сети (коронарной системы) к различным воздействиям. Все реакции нормированы относительно максимального уровня. В то время как эффекты, индуцируемые напряжением сдвига, особенно часто возникают в резистивных сосудах и мелких артериях, в регуляции тонуса артериол и терминальных артериол преобладают миогенные механизмы, локальные метаболиты и тканевые гормоны

28.9. Синопсис локальной и системной регуляции кровоснабжения

Локальные механизмы

! Адаптация регионального кровоснабжения к потребностям ткани осуществляется посредством взаимодействия нейрогенных, миогенных, гуморальных, локально-химических и эндотелиальных механизмов.

NO как координатор. При рассмотрении всех факторов, связанных с локальной регуляцией кровоснабжения, имеет значение тот факт, что отдельные области микроциркуляторного русла обладают разной чувствительностью к этим факторам (рис. 28.28). При зависимом от напряжения сдвига выделении NO метаболическое расширение терминальных артериол может распространяться на вышележащие сосуды, достигая крупных и терминальных артерий (восходящая вазодилатация).

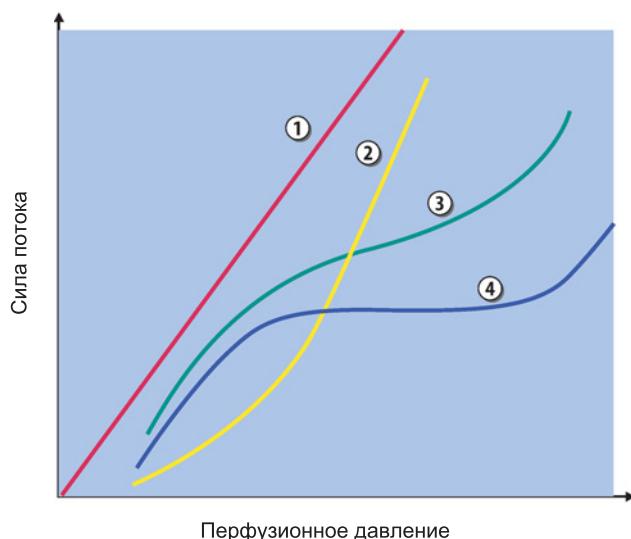


Рис. 28.29. Взаимосвязь между давлением и силой потока. Для жесткой трубы (1), для пассивно растяжимой системы сосудов (например, в легких) (2), а также для двух ауторегулируемых систем сосудов, например сердце (3), почки (4). Только в жесткой трубке наблюдается пропорциональность между давлением и силой потока

Ауторегуляция сохраняется даже после выпадения функции вазомоторных нервов, но при более высоких уровнях кровоснабжения. Напротив, при сильной симпатической активации происходит соответствующий (параллельный оси абсцисс) сдвиг фазы плато соотношения давления и силы потока к более низким значениям. Пределы ауторегуляторной области, как и степень кровоснабжения, в отдельных органах различаются (рис. 28.29).

Единственным органом, в котором отсутствует ауторегуляция, являются легкие. При увеличении перфузионного давления диаметр сильно растяжимых сосудов легких увеличивается, что приводит к непропорциональному увеличению силы потока (рис. 28.29).

■ ■ ■ «Критическое давление закрытия». Как следует из рис. 28.29, экстраполяция кривой давления и силы потока не может проходить через нулевую отметку системы координат, а пересекает ось абсцисс в области положительных значений давления. Однако использование понятия «критическое давление закрытия» (*critical closing pressure*) в литературе для обозначения данного показателя более чем спорно. Вероятно, такие реологические факторы, как повышение мнимой вязкости крови при сильно сниженном напряжении сдвига, отвечают за остановку кровотечения при положительных давлениях.

Функциональная (метаболическая) гиперемия. Линейное соотношение между интенсивностью обмена веществ и кровоснабжением прежде всего можно наблюдать в органах с сильно меняющейся метаболической активностью, таких как сердце, скелетная мышца и эндокринные железы. Эта функциональная гиперемия является следстви-

ем преобладания локально-химических вазодилататорных эффектов над миогенным и нейрогенным вазоконстрикторным влияниями. Локальные медиаторы действуют на гладкую мускулатуру не только напрямую, но и опосредованно путем торможения выделения норадреналина из симпатических варикозов. В терминальных и крупных артериях, диаметр которых не контролируется метаболически, дополнительным антагонистом нейрогенной вазоконстрикции выступает зависимое от напряжения сдвига высвобождение NO.

Реактивная гиперемия. После временного прекращения кровотока во всех тканях может возникнуть реактивная (постишемическая) гиперемия. Максимум реактивного увеличения кровоснабжения, как и продолжительность, зависит от длительности окклюзии сосуда, а также от активности метаболизма пораженной ткани. В развитии реактивной гиперемии принимают участие миогенный, метаболический и эндотелиальный компоненты. При снижении трансмурального давления во время остановки кровоснабжения происходит утрата миогенного тонуса и, следовательно, после повторного открывания сосуда происходит его расширение. Этот механизм играет важную роль прежде всего при кратковременных эпизодах ишемии (< 30 с). При более продолжительных нарушениях происходит помимо прочего накопление вазоактивных метаболитов и снижение P_{O_2} . Миогенно-метаболически индуцируемая вазодилатация значительно усиливается после открытия афферентного сосуда за счет зависимого от напряжения сдвига выделения NO.

Функции системной регуляции кровообращения

! Изменяющиеся, отчасти конкурирующие друг с другом, условия кровоснабжения отдельных органов требуют более высокоуровневой регуляции кровообращения, важнейшей функцией которой является поддержание артериального давления.

Поддержание адекватного перфузионного давления (артериального давления) для всех органов является важнейшей функцией общей регуляции кровообращения. Поскольку среднее давление в крупных артериях равно произведению общего периферического сопротивления и минутного объема сердца, снижение общего периферического сопротивления может быть скомпенсировано путем увеличения минутного объема сердца и наоборот. Однако снижение общего периферического сопротивления, вызванное увеличением потребности в кровоснабжении разных участков организма, можно более или менее полностью компенсировать сужением сосудов в других областях.

Емкость сосуда и объем крови. Другие регуляторные процессы затрагивают соотношение меж-

ду емкостью сосуда и объемом крови. Значительные изменения емкости сосудов возникают из-за вазомоторных реакций емкостных сосудов прежде всего в области внутренностных вен, тогда как объем крови определяется как балансом фильтрации и реабсорбции в капиллярах, так и почечной экспрессией потребленной жидкости.

Различные адаптационные процессы в зависимости от воздействия и продолжительности подразделяют на краткосрочные или долгосрочные механизмы регуляции.

Барорецепторы

! Барорецепторы (прессорецепторы, рецепторы давления) в артериальной системе служат датчиками регуляторного контура, который поддерживает среднее артериальное давление путем регуляции сердечного выброса и общего периферического сопротивления.

Вазомоторные рефлексы и реакции. К краткосрочным механизмам регуляции относятся:

- рефлекс барорецепторов (барорефлекс);
- эффекты, вызываемые артериальными хеморецепторами;
- ишемическая реакция ЦНС (рефлекс Кушинга). К общим признакам этих механизмов относится быстрое действие в течение нескольких минут. Интенсивность реакции велика, однако она либо полностью (барорефлекс), либо частично (хеморецепторный рефлекс, ишемическая реакция ЦНС) ослабляется в течение нескольких дней. Нервно-опосредованные вазомоторные эффекты дополняются гормональными влияниями, в которых наряду с адреналином и норадреналином принимают участие медленно действующий вазопрессин (АДГ) и ангиотензин II.

Локализация артериальных барорецепторов. На границе адвентиции и медиа крупных грудных и шейных артерий находятся многочисленные нервные волокна, переплетенные друг с другом и образующие древо, с рецепторами в виде овальных уплощенных окончаний. Эти барорецепторы, или прессорецепторы, возбуждаются при растяжении стенок сосудов в зависимости от трансмурального давления. Функционально наиболее важными барорецепторными областями являются дуга аорты и каротидный синус (рис. 28.30).

Зависимость импульсации артериальных барорецепторов от давления. При стабильном растяжении сосудистой стенки под действием постоянного давления импульсация барорецепторов будет постоянной. При повышении давления происходит увеличение частоты генерации импульсов до предела насыщения, который в статических условиях достигается при давлении выше 160 мм рт. ст., а в динамических условиях (пуль-

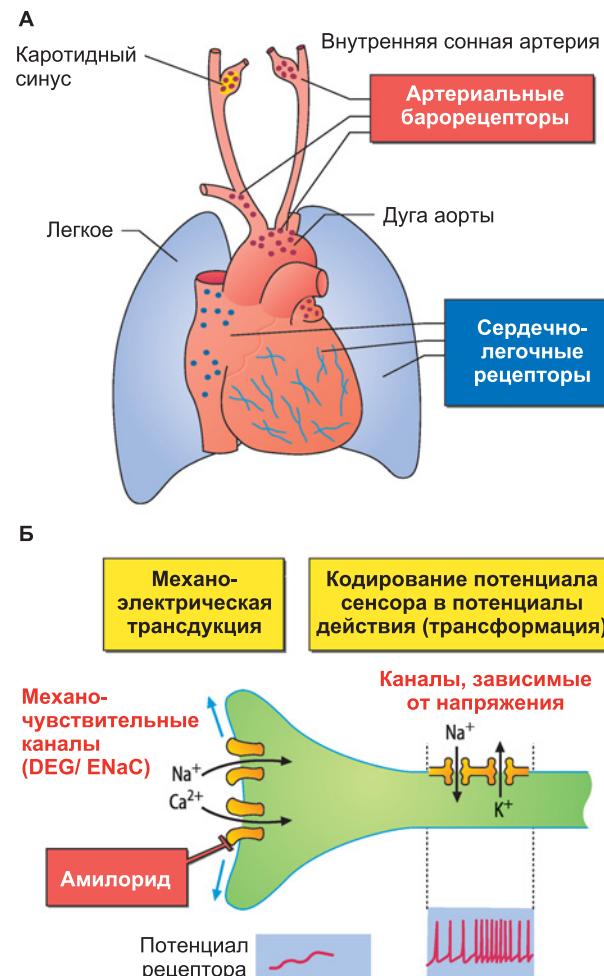


Рис. 28.30. Локализация артериальных и сердечно-легочных барорецепторов (прессорецепторов) (А), а также схема механотрансдукции в окончаниях барорецепторов (Б). Чувствительные к растяжению каналы относятся к группе эпителиальных натриевых каналов (ENaC; семейство дегенеринов: DEG) и ингибируются амилоридом

сирующих) уже при 140 мм рт. ст. Будучи пропорционально-дифференциальными датчиками, барорецепторы реагируют на колебания давления в артериях ритмичными залпами импульсов, частота которых меняется тем сильнее, чем больше амплитуда и/или соотношение $\Delta P/\Delta t$ (рис. 29.31). Барорецепторы передают информацию не только о среднем артериальном давлении, но и об амplitude и скорости его изменений и частоте сердечных сокращений.

Рефлекс барорецепторов и его функциональное значение

! Посредством рефлекторно вызванных изменений периферического сопротивления и сердечного выброса при сильных колебаниях артериального давления происходит быстрое возвращение к исходным показателям.

Регуляторный контур краткосрочной регуляции кровообращения. Афферентные импульсы барорецепторов в ядре одиночного пути переключаются на нейроны, которые в свою очередь возбуждают популяцию вставочных нейронов в каудальном вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Эти клетки тормозят нейроны, ответственные за симпатическую активацию в ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга (разд. 20.6). Они представляют собой элемент отрицательной обратной связи в регуляции кровообращения. Из ядра одиночного пути импульсная активность барорецепторов распространяется также по полисинаптическим путям по направлению к преганглионарным нейронам блуждающего нерва, расположенным в двойном ядре (*n. ambiguus*).

В связи с характеристикой импульсации барорецепторов эти тормозные влияния действуют даже при нормальных показателях артериального давления. Таким образом, артериальные барорецепторы выполняют функцию монитора артериального давления. Сильное возбуждение барорецепторов из-за увеличения артериального давления тормозит пост-

гангилонарные симпатические эfferенты, идущие к сердцу и к сосудам, тогда как парасимпатические нервы, идущие к сердцу, возбуждаются. В области резистивных сосудов из-за снижения симпатически-опосредованного тонуса сосудов происходит снижение общего периферического сопротивления, в области емкостных сосудов — увеличение емкости. Оба процесса напрямую или косвенно ведут к снижению артериального давления (за счет снижения центрального венозного давления с соответствующими обратными эффектами на ударный объем) (рис. 28.31). Этот эффект дополнительно усиливается за счет одновременного снижения минутного объема сердца (снижение частоты сокращений и их силы). При пониженном возбуждении барорецепторов из-за снижения артериального давления возникают противоположные реакции, в результате чего артериальное давление снова повышается (рис. 28.32).

Гомеостатическая саморегуляция кровообращения. Стабилизирующее влияние рефлекторных процессов адаптации, запускаемых артериальными барорецепторами, выражается в частотном распределении показателей артериального давления, изменяющихся

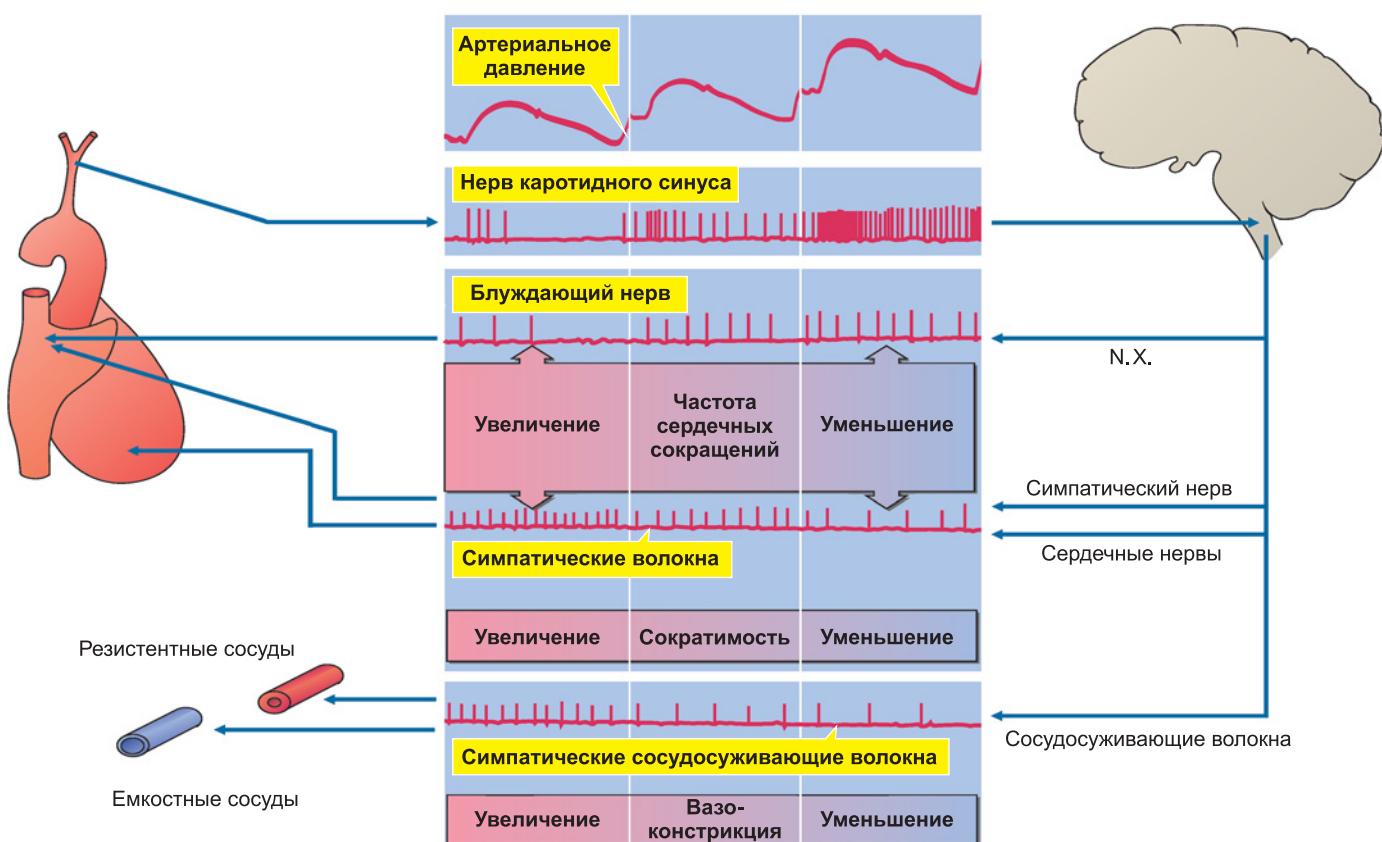


Рис. 28.31. Рефлекторные реакции при изменении активности барорецепторов в каротидном синусе. При снижении артериального давления активация барорецепторов уменьшается. Рефлекторное повышение активности симпатических вазоконстрикторных волокон и волокон, идущих к сердцу, вызывает повышение периферического сопротивления и частоты сердечных сокращений, поэтому артериальное давление снова возрастает. При повышении артериального давления возникают противоположные реакции. Дальнейшие объяснения см. в тексте

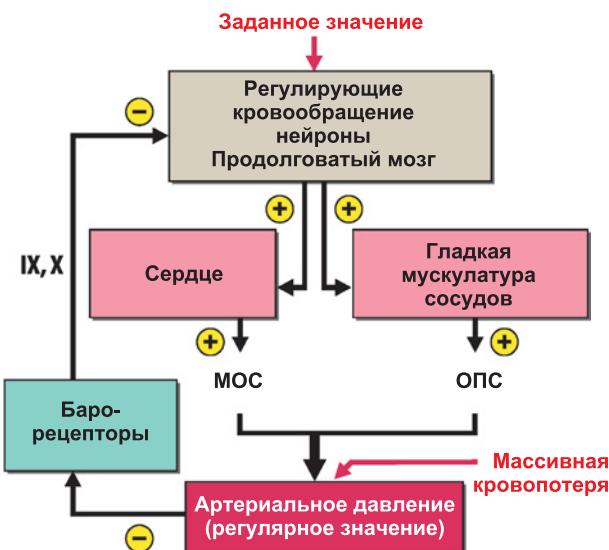


Рис. 28.32. Блок-схема регуляции артериального давления артериальными барорецепторами при снижении давления. Знаки + и – обозначают увеличение и снижение частоты импульсации, а также механические воздействия. МОС — минутный объем сердца; ОПС — общее периферическое сопротивление

ренных в течение 24 ч (рис. 28.33). При интактном каротидном синусе максимум находится в области нормального среднего давления 100 мм рт. ст. Напротив, после отключения функции барорецепторов путем денервации эти показатели варьируют в более широких пределах. Однако среднее давление после денервации лишь незначительно отличается от нормы. Дополнительное отключение функции афферентов, исходящих из предсердий, желудочков (см. ниже) и легких, напротив, приводит к продолжительному повышению среднего артериального давления (рис. 28.33). Это объясняется отсутствием тонического торможения активности симпатической системы, осуществляемого кардиопульмональными афферентами.

Адаптация рецепторов. При увеличении артериального давления в условиях эксперимента артериальные барорецепторы адаптируются к повышенному давлению в течение нескольких часов или дней, полностью сохраняя свои функции. Из-за этого так называемого «броска установок» (рессеттинга) понижение давления при терапии ограничивается эффектами, стабилизирующими давление, а механизм саморегуляции способствует дальнейшему развитию других патологических изменений путем фиксации более высоких показателей давления.

Повышенное возбуждение барорецепторов, вызванное давлением извне или воздействием на каротидный синус, также вызывает снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений. У пожилых людей с атеросклеротическими изменениями сосудов при этом может наступать временная остановка сердца (примерно 4–6 с) с потерей сознания (синдром каротидного синуса). При приступообразных увеличениях частоты сердечных сокращений (пароксизмальная тахикардия) существует возможность нормализации их частоты путем одностороннего или двустороннего давления на каротидный синус.

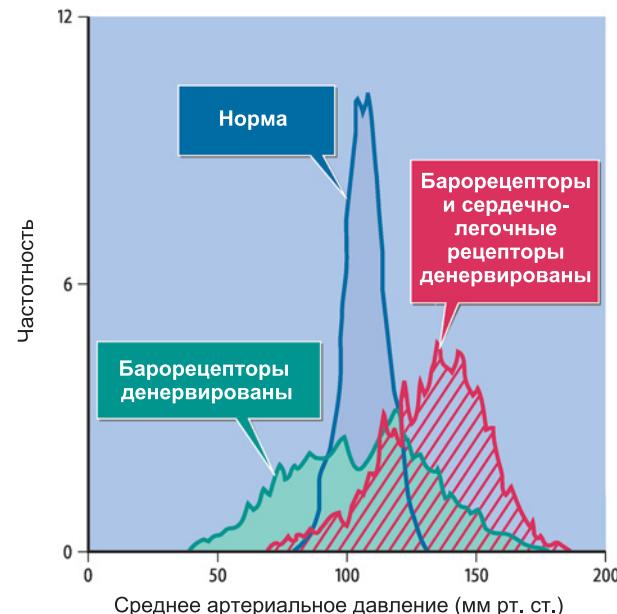


Рис. 28.33. Частотное распределение среднего артериального давления в течение 24 ч. Измерения, проведенные в экспериментах на собаках с интактными барорецепторами (норма), через несколько недель после денервации артериальных барорецепторов (барорецепторы денервированы), а также после денервации барорецепторов и рецепторов предсердий, желудочков и легких (барорецепторы + сердечно-легочные рецепторы денервированы). (По данным: Cowley et al., 1973; Persson et al., 1988)

Влияние артериальных барорецепторов на объем крови. Из-за рефлекторно вызванных вазомоторных реакций в области пре- и посткапиллярных сосудов изменяется эффективное трансмуральное капиллярное давление с соответствующими эффектами на баланс капиллярной фильтрации-реабсорбции. За счет этих эффектов, прежде всего в скелетной мускулатуре с большим количеством капилляров и сильно варьирующим внутренним объемом, может происходить обмен значительных объемов жидкости между внутрисосудистым и межклеточным пространством. При интенсивной мышечной работе объем плазмы крови может уменьшаться на 10–15% за счет прекапиллярной вазодилатации.

Влияние сердечных рецепторов и артериальных хеморецепторов

! Механорецепторы сердца и артериальные хеморецепторы сильно влияют на артериальное давление.

Сенсорная иннервация сердца. Предсердия и желудочки сердца густо иннервированы афферентами. Хеморецепторные афференты сердца реагируют на местные метаболиты и гормоны, такие как ионы K^+ , ацидоз, аденоzin и брадикинин.

Таким образом, симпатические хеморецепторные афференты отвечают за возникновение болей при стенокардии, если сердце недостаточно снабжается кровью. Механорецепторные афференты сердца передают информацию о центральном объеме крови и давлении в предсердиях и желудочках в центр кровообращения. Таким образом, эти нервы оказывают тоническое тормозное влияние на симпатическую нервную систему, сравнимое с влиянием барорефлекса, и тем самым снижают частоту сердечных сокращений и периферическое сопротивление.

Сильная прямая стимуляция чувствительных нервов сердца фармакологическими препаратами путем внутрикоронарного введения серотонина или вератрицина, имеющего алкалоидную природу, приводит к выраженному торможению симпатической нервной системы и активации блуждающего нерва. Резко развивающаяся гиптония, сопровождаемая брадикардией и остановкой дыхания, называется эффектом Бецольда–Яриша.

Рецепторы предсердий. В обоих предсердиях существует два функционально важных типа рецепторов растяжения:

- А-рецепторы генерируют импульсы во время сокращения предсердий;
- В-рецепторы, напротив, активируются во время поздней систолы желудочка или при повышении давления в предсердии до v -волны (рис. 28.34).

Афферентные импульсы от рецепторов предсердий проходят по афферентным волокнам блуждающего нерва по направлению к нейронам ядра одиночного пути, регулирующим кровообращение, и к другим структурам ЦНС.

Влияния рецепторов предсердий на артериальное давление и сердечную функцию. Воз-

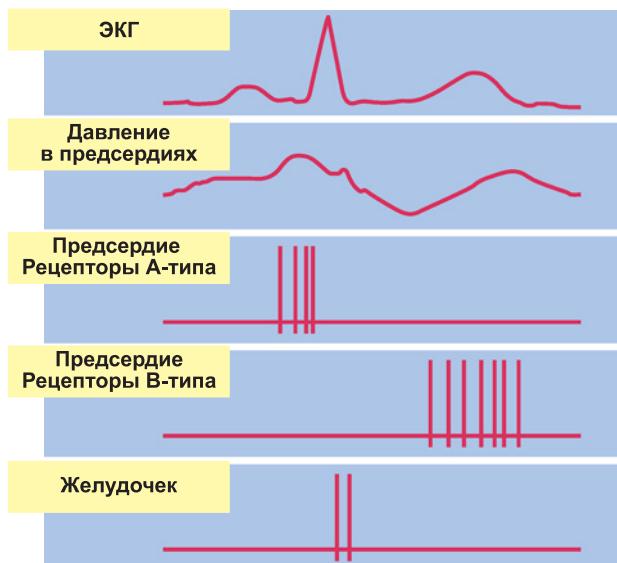


Рис. 28.34. Активность предсердных и желудочковых рецепторов в соотношении с ЭКГ и давлением в левом предсердии

буждение рецепторов А-типа избирательно повышает активность симпатической системы без видимого торможения парасимпатической. Резкое повышение давления в предсердии, например при изменении положения тела или инфузии больших объемов жидкости, увеличивает частоту сердечных сокращений посредством этого механизма и понижает центральное венозное давление.

При изолированном возбуждении В-рецепторов проявляются эффекты, аналогичные активации артериальных барорецепторов, причем наблюдается особенно выраженное расширение сосудов почек. За счет улучшения кровоснабжения почек эти рецепторы усиливают выведение жидкости из организма. Торможение симпатической активности в почках при возбуждении В-рецепторов приводит также к уменьшению продукции ренина и к снижению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (см. ниже), что имеет большое значение для долгосрочной регуляции объема циркулирующей крови.

Рецепторы предсердий вместе с рецепторами, расположенными в месте входа полых вен в правом предсердии, играют особую роль в регуляции внутрисосудистого объема, поскольку благодаря своему расположению могут наилучшим образом определять наполненность системы низкого давления и динамику наполнения желудочков и в то же время эффективно реагировать на них. Даже незначительные колебания объема влияют на эти рецепторы, афферентные импульсы которых достигают осморегуляторных структур в гипоталамусе, регулирующих выработку АДГ (рефлекс Генри–Гаэра).

Тахикардия после инфузии большого количества жидкости называется эффектом Бэйнбриджа. В основе этого феномена, вероятно, наряду с активацией предсердных рецепторов А-типа лежит механическое раздражение водителя ритма в предсердиях.

Рецепторы желудочков. В желудочках в небольшом числе существуют рецепторы растяжения с вагусными афферентами. Они возбуждаются только во время изоволюментрического сокращения (рис. 28.34), в нормальных условиях оказывают негативное хронотропное влияние на частоту сердечных сокращений, а при сильном растяжении желудочков вызывают рефлекторную брадикардию и вазодилатацию.

Влияние артериальных хеморецепторов. Воздействие на кровообращение хеморецепторов, расположенных в каротидном или аортальном гломусах, не является настоящим проприоцептивным регуляторным процессом, поскольку адекватным раздражителем для их возбуждения является снижение парциального давления O_2 (и увеличение парциального давления CO_2 или концентрации H^+). Афферентные импульсы хеморецепто-

ров стимулируют не только дыхание (разд. 33.3), но и возбуждающие симпатические нейроны в вентролатеральном продолговатом мозге; это приводит к увеличению частоты сокращений и минутного объема сердца (разд. 26.3; разд. 40.4).

Ишемическая реакция ЦНС. При недостаточном кровоснабжении головного мозга вследствие снижения артериального давления, при артериальной гипоксии или при нарушениях перфузии мозга, вызванных сосудистыми заболеваниями, опухолью мозга и т. д., за счет активации возбуждающих симпатических нейронов происходит сужение сосудов, и в результате артериальное давление повышается (рефлекс Кушинга). Интенсивность реакции зависит от степени нарушения кровоснабжения. Артериальное давление может при этом возрастать до значений выше 250 мм рт. ст.

Коротко

Взаимодействие локальных механизмов регуляции

Адаптация регионального кровоснабжения к потребностям отдельных органов происходит посредством взаимодействия различных механизмов: миогенная реакция резистивных сосудов обуславливает ауторегуляцию кровоснабжения органов. Функциональная гиперемия является следствием доминирования местных химических влияний над нейрогенными. Реактивная гиперемия возникает после временного прерывания кровоснабжения.

Системная регуляция кровообращения

Под регуляцией кровообращения понимают все процессы контроля, обеспечивающие нормальное выполнение функции снабжения органов кровью в условиях покоя, а также в условиях изменяющейся кислородной потребности, таких как физическая работа или тепловой стресс. В этом участвуют различные механизмы.

Рефлекс барорецепторов представляет собой регуляторный контур, важный для поддержания среднего артериального давления. При резком повышении артериального давления за счет снижения периферического сопротивления и сердечного выброса происходит возвращение давления к исходным значениям.

В краткосрочной регуляции кровообращения принимают участие рецепторы растяжения в обоих предсердиях. При их усиленной импульсации происходит торможение продукции АДГ (рефлекс Генри–Гауэра) и в зависимости от типа рецепторов возникают тахикардия или эффекты, схожие с тиковыми при активации барорефлекса.

Возбуждение артериальных хеморецепторов при гипоксии приводит к повышению частоты сокращений и минутного объема сердца. Недостаточное кровоснабжение головного мозга вызывает вазоконстрикцию и сильное увеличение артериального давления за счет активации возбуждающих симпатических нейронов (ишемическая реакция ЦНС).

28.10. Механизмы долгосрочной регуляции

Основные механизмы регуляции объема

! Долгосрочная регуляция артериального давления прежде всего осуществляется путем регуляции объема циркулирующей крови в соответствии с ситуацией.

Адаптация сосуда к внутрисосудистому объему. Эта адаптация в основном осуществляется путем уже описанных вазомоторных реакций, а также ренин-ангиотензиновой системой. Кроме того, адаптация внутрисосудистого объема жидкости к вместимости сосудов также происходит посредством транскапиллярного обмена жидкости (разд. 28.4), который, однако, допускает лишь весьма ограниченные перемещения жидкости между внутрисосудистым и межклеточным пространствами.

Количественные изменения объема внеклеточной жидкости в нормальных условиях, напротив, обусловлены только балансом между потреблением жидкости (поступлением ее в организм перорально с пищей) и ее экскрецией как через почки, так и другими путями. Регуляция внеклеточного объема за счет работы почек крайне важна не только для поддержания водного и электролитного баланса, но и для нормальной реализации функции кровообращения.

Почечная система регуляции объема. Увеличение артериального давления приводит к усилению экскреции жидкости почками (рис. 28.35). При неизменном поглощении жидкости и соли объем внеклеточной жидкости (и, следовательно, объем циркулирующей крови) снижается. Уменьшение объема крови способствует снижению среднего давления наполнения и минутного объема сердца. Уменьшение сердечного выброса, в свою очередь, приводит к снижению артериального давления вплоть до возвращения к исходным показателям. Падение артериального давления вызывает противоположные реакции, т. е. почечная экскреция жидкости уменьшается, объем циркулирующей крови увеличивается, давление наполнения и минутный объем сердца возрастают и артериальное давление снова повышается.

Чувствительность почечной системы контроля, медленно (в течение нескольких дней) возвращающей артериальное давление в норму, модулируется нервными и гормональными воздействиями на гладкую мускулатуру сосудов почек (рис. 28.35).

Соотношения между артериальным давлением и выделением жидкости почками. Эффективность регуляции артериального давления в этой системе зависит от соотношения изменений артериального давления к вызванным таким образом изменениям почечной экскреции жидкости.

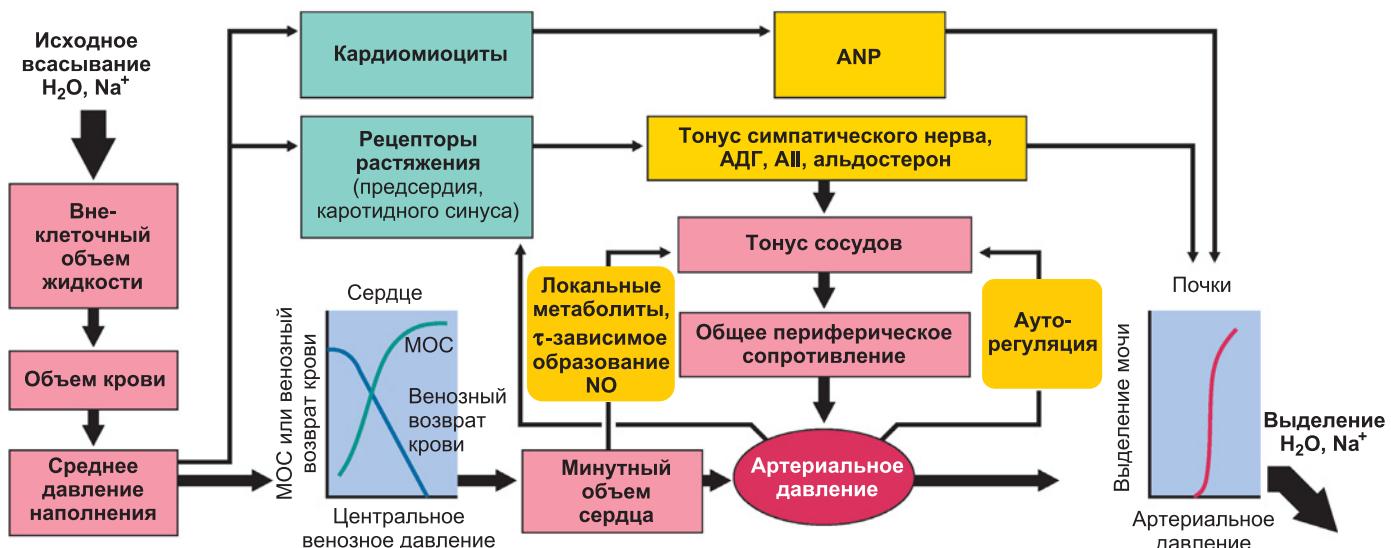


Рис. 28.35. Блок-схема системы регуляции объема почками для долгосрочной регуляции артериального давления. АИИ — ангиотензин II

Это обеспечивается за счет прессорного диуреза. Прессорный диурез представляет собой усиленное выделение мочи, несмотря на постоянный уровень кровоснабжения почек в пределах ауторегуляции и стабильный уровень клубочковой фильтрации. Вероятно, это связано с зависимым от давления усилением кровоснабжения мозгового вещества почек, сосуды которого характеризуются весьма слабой ауторегуляцией. Крутой наклон кривой выделения мочи при среднем давлении выше «нормального» уровня, равного 100 мм рт. ст. (рис. 28.35) означает, что даже незначительное повышение артериального давления связано со значительным усилением выделения жидкости почками. При давлении ниже «нормального уровня» экскреция жидкости, напротив, уменьшается до тех пор, пока в конце концов не прекращается полностью. В результате таких сильных изменений интенсивности экскреции жидкости сильно меняется объем внеклеточной жидкости, что, благодаря вышеизложенным процессам, возвращает артериальное давление к исходным показателям.

Точная настройка регуляции объема

! В процессе оптимизации регуляции объема жидкости в организме участвуют ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин и натрийуретические пептиды.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Любые формы гипоперфузии почек, вызванные системной гипотензией или патологическими изменениями сосудов почек, вызывают усиленную секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почки. Повышенная активность симпатических нервов в почках в результате ослабленного возбуж-

дения предсердных рецепторов и артериальных барорецепторов при уменьшении внутрисосудистого объема также приводит к увеличению синтеза ренина. Секреция ренина может запускаться либо непосредственно за счет β -адренергической иннервации юкстагломерулярных клеток, либо косвенно из-за α -адренергически опосредованной вазоконстрикции афферентных артериол.

■■■ В дополнение к уже описанным выше острый сосудистым эффектам (разд. 28.7) ангиотензин II путем стимуляции продукции АДГ и питьевого поведения также участвует в долгосрочной регуляции объема циркулирующей крови. Эта стимуляция осуществляется посредством активации нейронов в **субфорникальном органе** и в сосудистом органе терминальной пластиинки (*organum vasculosum laminae terminalis*). Кроме того, циркулирующий ангиотензин II в низких концентрациях стимулирует нейроны в *area postrema*, которая в свою очередь имеет эфферентные связи с возбуждающими симпатическими нейронами рострально-го вентролатерального отдела продолговатого мозга. Таким образом, циркулирующий ангиотензин II снижает чувствительность барорефлекса, т. е. результирующее снижение частоты сердечных сокращений и активности симпатической системы при повышении давления. Такое непосредственное воздействие на нейроны ЦНС циркулирующими в крови веществами возможно в области циркумвентрикулярных органов. Это структуры системы сосудов головного мозга, в которых отсутствует гематоэнцефалический барьер и имеются фенестрированные капилляры. К ним относятся вышеизложенные области.

Ангиотензин также является сильнейшим стимулом секреции альдостерона. Во всех случаях, когда активируется ренин-ангиотензиновый механизм, концентрация альдостерона в крови тоже повышается.

■■■ Воздействие альдостерона на кровообращение начинается спустя несколько часов и полностью проявляется только

через несколько дней. Увеличение продукции альдостерона (гиперальдостеронизм) при определенных заболеваниях коры надпочечников приводит к удержанию воды и соли в организме, а также к повышению артериального давления (гипертонии), сниженная продукция альдостерона, напротив, ведет к снижению давления (гипотонии).

Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ). Изменения осмоляльности плазмы, фиксируемые осморецепторами гипоталамуса, вызывают выброс АДГ из терминалей нейрогипофиза. Кроме того, секреция АДГ модулируется предсердными рецепторами растяжения (и артериальными барорецепторами). Увеличение объема циркулирующей крови в течение 10–20 мин приводит к торможению продукции АДГ посредством возбуждения рецепторов предсердий, что увеличивает экскрецию жидкости почками. Уменьшение объема крови, напротив, усиливает продукцию АДГ за счет уменьшения возбуждения предсердных рецепторов и, следовательно, ограничивает выделение жидкости почками. Кривая выделения мочи (рис. 28.35) под действием АДГ в значительной степени уплощается. Этот рефлекс, возникающий при резких изменениях внутрисосудистого объема, также называется рефлексом Генри–Гауэра.

Натрийуретические пептиды. Циркулирующие ANP и BNP ингибируют центральные эффекты ангиотензина II в органах, расположенных вблизи гипоталамуса (секреция АДГ, усиленное потребление жидкости, повышение артериального давления). Циркулирующие натрийуретические пептиды, как и циркулирующий ангиотензин II, являются гуморальными афферентами, которые могут модулировать активность нейронов гипоталамуса. Натрийуретические пептиды по существу являются антагонистами ангиотензина II.

Калликреин-кининовая система почек. Кинины, в частности нонапептид брадикинин, образуются в почках из циркулирующего в плазме кининогена под действием сериновой протеазы калликреина, которая локализована в клетках дистальных канальцев. Брадикинин вызывает значительное увеличение кровоснабжения почек, а также экскреции воды и соли за счет торможения их реабсорбции в канальцах.

Центральная нервная регуляция кровообращения

! В центральной регуляции кровообращения в первую очередь принимают участие нейроны продолговатого мозга; высшая регуляция и координация осуществляются гипоталамусом.

Продолговатый мозг. В ретикулярной формации и бульбарной части варолиева моста находятся популяции нейронов, которые могут поддерживать нормальное среднее артериальное давление в состоянии покоя. Тоническая активность симпатических преганглионарных нейронов в боковых рогах спинного мозга в основном поддерживается нейронами

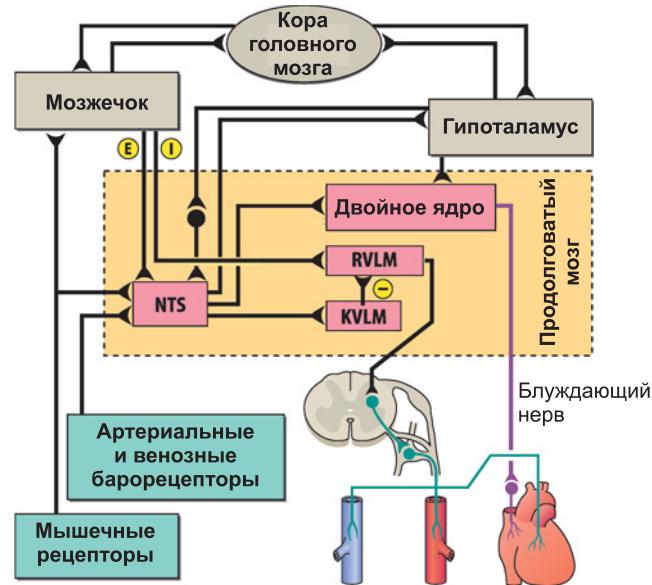


Рис. 28.36. Схематичное изображение наиболее важных афферентных и эfferентных связей ядер мозга, контролирующих артериальное давление. RVLM — ростральный вентролатеральный отдел продолговатого мозга, KVLM — каудальный вентролатеральный отдел продолговатого мозга, NTS — ядро одиночного пути, E, I — возбуждающие или тормозные проекции

ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга (рис. 28.36), которые полисинаптически тормозятся активностью нейронов в ядре одиночного пути. Все остальные входы активируют эти нейроны в вентролатеральном продолговатом мозге. К ним относятся спинальные афференты механорецепторов и ноцицепторов, артериальных хеморецепторов, а также афференты близко расположенных респираторных нейронов продолговатого мозга и высших отделов ЦНС.

Влияние гипоталамуса. Даже в условиях покоя гипоталамус влияет на тоническую активность нейронов, регулирующих кровообращение (рис. 28.36). Кроме того, гипоталамус осуществляет сложные общие вегетативные реакции, которые служат самосохранению индивида, являясь набором фиксированных программ (разд. 20.9). Раздражение задней части гипоталамуса связано с активацией симпатической адренергической системы. Вызванные этим паттерны поведения соответствуют общему состоянию тревоги (оборонительная реакция). И наоборот, передняя часть гипоталамуса оказывает тормозное воздействие на сердечно-сосудистую систему (разд. 20.9).

Корковые влияния. В коре головного мозга расположены многочисленные области, которые при раздражении вызывают реакции в сердце и сосудах.

Сердечно-сосудистые реакции, вызванные стимуляцией моторных полей, за исключением аффективных компонентов, соответствуют состоянию

тревоги. Здесь локальное усиление кровоснабжения может возникать в скелетной мускулатуре, соответствующей раздражаемым областям коры, т. е. сопутствующие вегетативные реакции запускаются в коре вместе с двигательными паттернами в форме центральной коиннервации. Изменения кровоснабжения называются опережающими реакциями и происходят до преднамеренного действия. Они являются выражением согласования вегетативно регулируемой сердечно-сосудистой функции и соматомоторной мышечной функции.

Функции вегетативных спинальных рефлексов в системе кровообращения описаны в разд. 20.9.

Коротко

Механизмы долгосрочной регуляции

Долгосрочная регуляция артериального давления осуществляется посредством различных механизмов. Важный принцип долгосрочной регуляции артериального давления заключается в приспособлении объема циркулирующей крови к емкости сосуда. Оно достигается путем контроля почечной экскреции жидкости. Повышение артериального давления приводит к усилению экскреции жидкости почками и, следовательно, к уменьшению объема крови и сердечного выброса. Таким образом, артериальное давление снижается. Снижение среднего давления вызывает противоположные реакции. В почечной системе регуляции объема наряду с симпатическими нервами принимает участие целый ряд гуморальных систем и гормонов. К ним относятся прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновая система, антидиуретический гормон, натрийуретические пептиды и калликреин-кининовая система почек.

Центральная нервная регуляция кровообращения

Центральный контроль сосудистой функции в первую очередь осуществляется нейронами, расположенными в продолговатом мозге и регулирующими кровообращение. Тоническая активность преганглионарных симпатических нейронов в боковых рогах спинного мозга опосредуется возбуждающими симпатическими нейронами рострального вентролатерального отдела продолговатого мозга (RVLM). Афференты барорецепторов тормозят нейроны в RVLM. Напротив, афференты от барорецепторов через ядро одиночного пути активируют иннервирующие сердце преганглионарные парасимпатические нейроны двойного ядра (*n. ambiguus*).

В состоянии тревоги и при оборонительных реакциях гипоталамус вызывает сердечно-сосудистые реакции (усиленное кровоснабжение мышц, увеличение сердечного выброса и артериального давления), которые являются частью комплекса интегрированных в гипоталамусе реакций, включающих моторные и гормональные компоненты.

За счет «центральной коиннервации» нейронов, регулирующих кровообращение, в коре головного мозга могут запускаться опережающие реакции, служащие для подготовки кровообращения к выполнению запланированных действий.

28.11. Адаптация системы кровообращения к меняющимся условиям

Физиология артериального давления

! Артериальное давление зависит от возраста, пола, генетических факторов, питания, а также факторов окружающей среды и повышается при физической и психической нагрузке.

Нормальные показатели, возрастная зависимость.

При оценке диагностически значимого артериального давления в покое нужно учитывать такие факторы влияния, как возраст, пол, генетическая предрасположенность, питание и условия окружающей среды. Показатели артериального давления у представительных групп населения по частоте распределяются в соответствии с кривой распределения Гаусса с незначительной асимметрией в области повышенных показателей давления. У здоровых взрослых в возрасте 20–40 лет максимальное значение систолического давления равно 120 мм рт. ст., диастолического давления — 80 мм рт. ст. Подавляющее большинство всех показателей систолического давления находится в диапазоне от 100 до 150 мм рт. ст., для диастолического — от 60 до 90 мм рт. ст. С возрастом наблюдается более сильное повышение систолического давления по сравнению с диастолическим (рис. 28.37). Изменения в основном обусловлены потерей эластичности артерий. У женщин в возрасте до 50 лет в среднем наблюдаются более низкие показатели давления по сравнению с мужчинами той же возрастной группы, в возрасте выше 50 лет, напротив, немного более высокие.

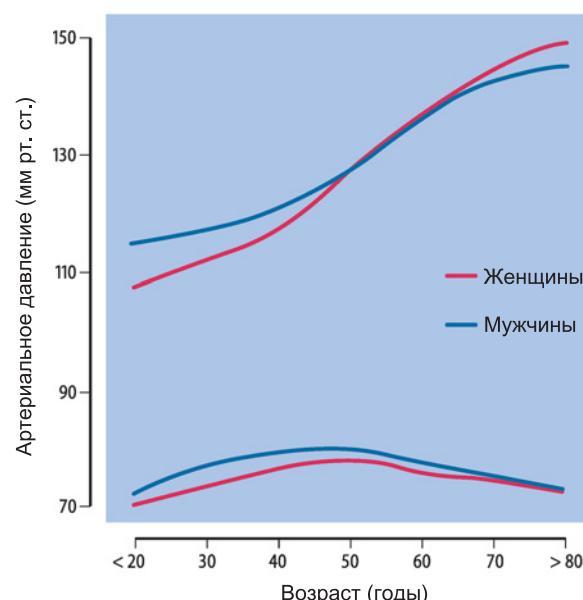


Рис. 28.37. Зависимость систолического и диастолического давления от возраста. (По данным: Shtaessen et al., 1990)

■■■ **Ритмика артериального давления.** При непрерывном измерении артериального давления помимо импульсации давления, которая называется колебаниями 1-го порядка, обнаруживаются более медленные ритмические колебания среднего давления. Колебания артериального давления 2-го порядка связаны с дыханием. При нормальной частоте дыхания (12–16/мин) вдох сопровождается небольшим снижением среднего давления, а выдох — небольшим его повышением.

Эти волны отчасти вызывают респираторные и регулирующие кровообращение нейроны, связывающие дыхание с частотой сердечных сокращений («дыхательная аритмия»). Однако частично они также обусловлены механическими колебаниями давления и объема, возникающими в легочных сосудах при совершаемых дыхательных движениях, что сопровождается влияниями на ударный объем левого желудочка. Колебания артериального давления 3-го порядка характеризуются периодами длительностью 6–20 с и больше. Их частота нередко находится в целочисленных соотношениях с частотой дыхания. Вероятно, они возникают из-за колебаний симпатического тонуса в сердце и в периферических сосудах.

Кроме того, артериальное давление, как и частота сердечных сокращений и многие другие параметры, обладает эндогенной циркадианной периодичностью, которая синхронизируется с внешним 24-часовым ритмом с максимальными значениями около 15 и минимальными значениями около 3 ч.

Резкие изменения артериального давления.

В повседневной жизни индивидуальное артериальное давление в большей или меньшей степени подвергается влиянию окружающей среды, психических или физических факторов. Принято считать, что повышенная активность симпатической системы связана с повышением артериального давления, а сниженная ее активность, напротив, с понижением.

Классическим примером резкого повышения артериального давления при психологическом стрессе может служить опережающая гипертензия, которая возникает не только перед экзаменами или соревнованиями, но и при первом обследовании у врача и т. д. Артериальное давление при этом достигает показателей, соответствующих физической работе средней степени тяжести.

■■■ При психологическом стрессе, испуге и страхе ожидания (например, перед сдачей анализа крови) может происходить резкое снижение артериального давления, приводящее к обмороку (вазовагальный обморок). Эта реакция, сопровождаемая брадикардией и расширением сосудов мышц, вероятно, вызвана поясной извилиной лимбической системы и еще сильнее выражается у некоторых видов животных, «притворящихся» мертвыми.

Патофизиология артериального давления

! Если показатели артериального давления при повторных измерениях оказываются за пределами нормального диапазона, то говорят об артериальной гипертонии.

Формы гипертонии. Вопреки распространенному раньше мнению о том, что повышение артериального давления с возрастом является нормой (100 мм рт. ст. + возраст), в настоящее время согласно критериям ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) установлены четкие критерии показателей артериального давления для людей всех возрастных категорий. Легкая артериальная гипертония (1-я степень тяжести) имеет место, если систолическое давление в течение долгого времени сохраняется на уровне выше 140 мм рт. ст., а диастолическое — выше 90 мм рт. ст.; при показателях давления, равных 160/100 мм рт. ст., говорят о гипертонии средней тяжести (2-я степень тяжести), а при показателях более 180/110 мм рт. ст. — о тяжелой форме гипертонии (3-я степень тяжести).

В клинической практике формы гипертонии преимущественно разделяют по этиологическим признакам на первичную эссенциальную и вторичную симптоматическую.

Первичной эссенциальной гипертонией (около 90% всех случаев гипертонии) называют заболевание, обусловленное многими причинами, в том числе генетическими. В качестве возможных этиологических факторов называют повышение внутриклеточной концентрации натрия, повышенную активность симпатической нервной системы, а также психосоциальные причины.

В остальных 10% случаев речь идет о вторичной симптоматической гипертонии. Из них около 7% связаны с заболеваниями почечной паренхимы или почечных сосудов (почечная гипертония) в связи с острыми клубочковыми или почечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими заболеваниями почек с повреждением паренхимы и другими нарушениями функции почек. В основе примерно 3% случаев лежат эндокринные нарушения (феохромоцитома, синдром Кушинга, гипертиреоз, акромегалия и т. д.), а остальная часть за редким исключением вызвана сердечно-сосудистыми заболеваниями (недостаточностью аортального клапана, коарктацией аорты и т. д.).

■■■ **Последствия хронической гипертонии.** Хроническое повышение артериального давления может привести к развитию множества различных сердечно-сосудистых заболеваний. Например, из-за усиленного формирования соединительной ткани в почках происходит рубцевание. Высокое напряжение стенки сердца приводит к ухудшению кровоснабжения субэндокардиального миокарда; существует риск медленного отмирания ткани сердечной мышцы и развития гипертонической кардиомиопатии. Однако самым опасным и значительным последствием гипертонии является геморрагический инсульт в результате разрыва мозговой артерии. Таким образом, гипертония — важнейший фактор риска апоплексического удара. Вероятность развития этого заболевания, почти всегда приводящего к пожизненной инвалидности или смерти, у людей с гипертонией увеличена примерно в 3–5 раз.

28.13. Генетические предпосылки артериальной гипертонии

Индивидуальная генетическая предрасположенность и внешние воздействия примерно в равной степени способствуют установлению высокого артериального давления, причем в большинстве случаев для патогенеза значимы полигенные факторы, взаимодействующие с внешними влияниями. Моногенные дефекты, основанные на мутациях отдельных генов и наследуемые в соответствии с законами Менделя, напротив, являются редкой причиной гипертонии.

Моногенные дефекты. К этой группе относятся глюкокортикоидчувствительная гипертония и синдром Лиддла (псевдоальдостеронизм, аутосомно-домinantное наследование). В последнем случае обнаруживаются мутации эпителиального натриевого канала (ENaC), которые приводят к удержанию натрия почками за счет повышенной активности канала. Тяжелая гипертония, сопровождающаяся гипокалиемией и пониженным уровнем ренина и альдостерона, может быть скорректирована амилоридом, ингибитором натриевых каналов.

Полигенные факторы. В отличие от моногенных дефектов полигенные факторы по отдельности сами по себе не способны вызывать гипертонию. Требуется взаимодействие различных генетических факторов, которые способствуют развитию этого заболевания. Из-за сложных взаимодействий и регуляторных процессов в органах, участвующих в поддержании артериального давления (мозге, сердце, сосудах, почках, надпочечниках, щитовидной железе) для большинства генов-кандидатов (более 270) роль в возникновении гипертонии возможна, но не обязательна. В то время как моногенные дефекты в основном сопровождаются значительными изменениями продукта гена — он либо оказывается дефектным, не полностью функциональным, либо не экспрессируется, — для генов-кандидатов обычно характерен только полиморфизм, который оказывает слабое воздействие на экспрессию или функцию целевого белка. Анализ сцепления таких полиморфизмов с частотой выявления гипертонии позволяет определить связь отдельных полиморфных вариантов гена с повышенной частотой развития гипертонии, не выявляя причинно-следственную связь. Такие связи можно определить в отношении генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ген ангиотензина, рецепторы AT₁ и AT₂), калликреин-кининовой системы и NO-синтазы.

Ортостаз

! Переход из горизонтального в вертикальное положение тела (ортостаз) приводит к перераспределению объема крови и, следовательно, к активации механизмов регуляции кровообращения.

Пассивные эффекты. Из-за изменения гидростатического давления при переходе из гори-

зонтального положения тела в вертикальное в емкостных сосудах ног происходит резкий приток 400–600 мл крови из внутригрудных сосудов. В результате венозный возврат, центральное венозное давление, ударный объем и sistолическое артериальное давление временно снижаются.

Активные процессы адаптации. Компенсация пассивно вызванных изменений достигается за счет активных процессов адаптации, запускаемых артериальными барорецепторами и рецепторами растяжения во внутригрудных сосудах. Для регуляции кровообращения при изменении положения тела большое значение имеет локализация барорецепторов в дуге аорты и каротидном синусе: их возбуждение в вертикальном положении дополнительно снижается вследствие гидростатически обусловленного снижения давления, что приводит к запуску регуляторных реакций.

Вазомоторные и сердечные реакции. В вазоконстрикторных реакциях при ортостазе принимают участие резистивные сосуды скелетной мускулатуры, кожи, почек, а также внутренних органов, так что кровоснабжение этих областей уменьшается, а общее периферическое сопротивление возрастает (рис. 28.38).

В результате увеличения общего периферического сопротивления среднее артериальное давление возвращается к исходному значению. Компенсаторное уменьшение емкости сосудов приводит к тому, что центральное венозное давление снижается очень незначительно. Частота сердечных сокращений увеличивается, однако уменьшение ударного объема компенсируется не полностью, поэтому сердечный выброс уменьшается.

■■■ Гидростатические воздействия на сосуды нижних конечностей могут быть ослаблены за счет работы мышечного насоса. В этих сосудах преобладает фильтрация жидкости в ткань, поэтому при длительном ортостазе объем плазмы крови уменьшается, а объем интерстициальной жидкости возрастает.

Ортостатический обморок. У некоторых людей, для которых характерны гипотонические значения артериального давления, процессов адаптации недостаточно для поддержания функции кровообращения, поэтому артериальное давление понижается сильнее, и в результате ухудшения кровоснабжения мозга могут возникнуть такие субъективные симптомы, как головокружение, появление зрачка и даже потеря сознания (ортостатические нарушения регуляции, ортостатический обморок или коллапс).

■■■ Ортостатическая проба. Регуляция кровообращения при изменении положения тела может использоваться как клинический тест, при котором оценивают частоту сердечных сокращений и артериальное давление через определенные временные интервалы в горизонтальном и вертикальном положениях. Для оценки реакции кровообращения в ортостазе за основной критерий принимаются изменения диастолического давления.



Рис. 28.38. Изменения сердечно-сосудистых параметров при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное. Цифры указывают средние значения, которые могут иметь значительные индивидуальные отклонения

При нормальной сердечно-сосудистой функции после 10-минутного ортостаза диастолическое давление повышается не больше чем на 5 мм рт. ст., а отклонения систолического давления составляют не более 5%. Частота сердечных сокращений в среднем увеличивается до 30%, а ударный объем снижается до 40% (рис. 28.38).

28.14. Гипотония

Гипотония характеризуется систолическим давлением, не превышающим 100 мм рт. ст., и может классифицироваться по этиологии. Она может быть связана с уменьшением МОС или общего периферического сопротивления или обоих параметров.

Первичная эссенциальная гипотония часто встречается у молодых девушек хрупкого телосложения с повышенной активностью симпатической системы. Малоподвижный образ жизни и стресс являются факторами, способствующими развитию заболевания.

Вторичная симптоматическая гипотония часто оказывается следствием эндокринных нарушений

(недостаточность коры надпочечников, недостаточность передней доли гипофиза) и сердечно-сосудистых заболеваний (стеноз аорты, сердечная недостаточность).

При гипотоническом нарушении регуляции кровообращения и ортостатической гипотонии нарушение проявляется только при нагрузке, так что артериальное давление в покое, как правило, не изменяется или даже может быть немного повышенено. Заболевания характеризуются отсутствием адекватной вазоконстрикции и повышения частоты сердечных сокращений при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Различают первичные формы, такие как относительно редкая идиопатическая ортостатическая гипотония (синдром Шая–Дрейджа), возникающая в результате разрушения постганглионарных симпатических нейронов, и вторичные формы, при которых функция вегетативной нервной системы нарушается из-за другого заболевания (например, сахарного диабета). Формы ортостатической гипотонии можно дифференцировать с помощью пробы Шеллонга или ортостатической пробы: в течение длительного периода времени определяют артериальное давление и частоту сердечных сокращений при переходе из горизонтального положения в вертикальное.

Кровообращение при физической работе

! При физической работе происходит повышение кровоснабжения функционирующей мускулатуры и сужение коллатералей, опосредованное симпатической системой.

Потребление О₂ и кровоснабжение. Адаптация кровообращения к физической работе является одной из важнейших функций его регуляции. При повышении потребления О₂ происходит почти линейное увеличение частоты сердечных сокращений и, следовательно, минутного объема сердца (рис. 28.39). Однако увеличение минутного объема в конечном итоге ограничено недостаточным наполнением желудочков кровью при высокой частоте сокращений. У здоровых слабо или умеренно тренированных взрослых увеличение минутного объема сердца при мышечной работе очень редко превышает 25 л/мин.

Симпатическая активация и центральная коиннервация. Еще до начала выполнения мышечной работы характерно общее повышение симпатического и торможение парасимпатического тонуса, преобладающего в состоянии покоя. Поскольку моторная активация сопровождается симпатической активацией (центральная коиннервация), то центрально опосредованное повышение симпатического тонуса имеет место быть на протяжении всего периода физической работы. Нейрогенная вазокон-

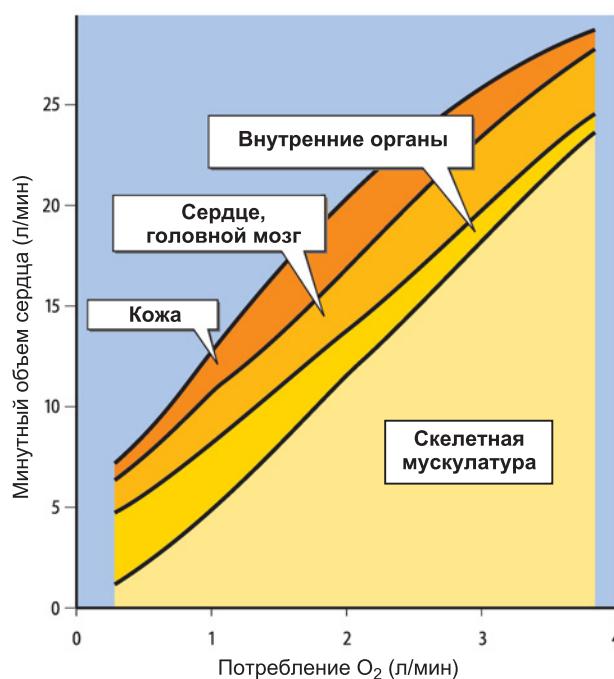


Рис. 28.39. Кровоснабжение органов и сердечный выброс как функция потребления O_2 . На схеме разными цветами показано суммарное кровоснабжение отдельных органов; суммарный кровоток соответствует сердечному выбросу

стрикция, которая еще больше усиливается за счет выброса катехоламинов из мозгового вещества надпочечников (вазоконстрикция коллатералей), затрагивает все органы за исключением функционирующей скелетной мускулатуры, мозга, сердца и кожи.

Распределение минутного объема сердца. Общий кровоток в скелетной мускулатуре усиливается при выполнении тяжелой мышечной работы примерно в 20 раз (рис. 28.39). Поскольку при физической работе не все мышцы задействованы в равной степени (например, мускулатура рук при езде на велосипеде), можно предположить, что в максимально функционирующих мышцах увеличение кровоснабжения оказывается значительно сильнее (примерно в 40 раз). Чрезмерное усиление кровотока возможно только потому, что локально-химические, метаболические и эндотелиальные факторы, вызывающие вазодилатацию, способны полностью отменить симпатически опосредованную вазоконстицию в работающих мышцах.

Изменение кровоснабжения кожи, напротив, имеет двухфазный характер при легкой или субмаксимальной работе. После значительного первоначального снижения вновь происходит усиление кровоснабжения из-за терморегуляции. Однако при максимальной работе эти эффекты не наступают.

При физической работе среднее артериальное давление повышается, поскольку минутный объем сердца увеличивается значительно сильнее, чем

снижается периферическое сопротивление. Среднее давление смещается в область более низкого упругого растяжения артерий, что приводит к увеличению амплитуды давления. Как правило, при динамической физической работе диастолическое давление повышается незначительно или даже падает, тогда как систолическое давление может увеличиваться на 60 мм рт. ст. и более. При статической работе (например, при удержании тяжелого груза), напротив, происходит значительное повышение диастолического давления (30 мм рт. ст. и более).

Температурный стресс

! При тепловом стрессе кровообращение определяется изменениями кровоснабжения кожи.

Тепловой стресс. При увеличении температуры окружающей среды (разд. 39.4) общее кровоснабжение кожи, равное 6–7 л/мин, оказывается примерно в 20 раз больше, чем при нейтральных температурных условиях. Одновременно происходит снижение тонуса емкостных сосудов кожи. При этом перемещение объема крови из внутргрудных сосудов в субпапиллярную венозную сеть кожи в совокупности с сильным снижением сопротивления представляет значительную нагрузку для регуляции кровообращения. Происходит увеличение минутного объема сердца, а также компенсаторное сужение сосудов внутренних органов, почек и скелетной мускулатуры. При окружающей температуре около 44 °C и высокой влажности воздуха (свыше 85%) может происходить увеличение сердечного выброса до 15 л/мин и снижение диастолического давления более чем на 40 мм рт. ст., которые прежде всего при ортостазе и/или физической работе приводят к температурному коллапсу (обмороку).

Холодовой стресс. На холодах возникают противоположные реакции, а именно сужение рецистивных и емкостных сосудов кожи, а также снижение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса. Сильная холодовая стимуляция вызывает чрезмерное повышение артериального давления. Для проверки реакционной способности симпатической иннервации сосудов применяется «холодовая проба» (руку окунают в ледянную воду и измеряют артериальное давление). Люди с «пограничной» гипертонией и пациенты с феохромоцитомой реагируют на это чрезмерным повышением давления.

Циркуляторный шок

! Циркуляторный шок является результатом нарушения кровоснабжения жизненно важных органов, например из-за резкого выпадения насосной функции сердца, кровопотери или снижения периферического сопротивления.

Таблица 28.2. Механизмы возникновения и причины шока

Форма шока	Причины	Примеры
Гиповолемический шок (шок недостатка объема)	Уменьшение венозного оттока	Кровопотеря, потеря плазмы
Кардиогенный шок	Отказ или уменьшение наполнения левого желудочка	Инфаркт миокарда, закупорка легочных артерий
Септический шок	Периферическая вазодилатация с нарушением распределения крови	Инфицирование грамотрицательными бактериями, эндотоксемия
Анафилактический шок	Периферическое расширение сосудов с нарушением распределения крови	Анафилактические реакции
Нейрогенный шок	Утрата тонуса резистивных и емкостных сосудов	Повреждения или заболевания ЦНС

Под циркуляторным шоком понимают такие состояния, при которых наступает несоответствие между потребностью органов в кровоснабжении и имеющимся сердечным выбросом. Из-за возникающего нарушения микроциркуляции и следующей из этого неадекватной перфузии ткани при циркуляторном шоке постепенно повреждаются жизненно важные органы (полиорганская недостаточность). По механизму возникновения выделяют разные формы шока (табл. 28.2).

Гиповолемический шок как пример циркуляторного шока. При потере более чем 25–30% крови с соответствующим снижением артериального давления сначала за счет активации барорефлекса происходит общая симпатическая активация. В результате наряду с увеличением частоты сердцебиения прежде всего развивается вазоконстрикция, поэтому кровоснабжение периферических органов в значительной степени ограничивается в пользу жизненно важных органов (головной мозг, сердце, легкие) (централизация).

Одновременно развиваются реакции регуляции объема. Из-за сужения резистивных сосудов и снижения венозного давления падает давление внутри капилляров и жидкость из межклеточного пространства переходит в капилляры. Внутрисосудистый объем снова увеличивается, в то время как интерстициальный (и внутриклеточный) объем жидкости снижается (аутотрансфузия).

■■■ При потере около 500 мл крови у взрослого человека примерно через 15–30 мин 80–100% объема потери плазмы заменяется интерстициальной жидкостью. При более значительных кровопотерях нормализация объема плазмы занимает от 12 до 72 ч, в течение которых потери белка, обусловленные перемещением альбумина из внеклеточного пространства, восстанавливаются за счет усиленного синтеза.

Если при обильной кровопотере или продолжительном шоковом состоянии не начать лечение, состояние централизации кровообращения поддерживается лишь до определенного момента. Из-за недостатка кислорода в мозге уровень симпатической активации снижается, и доминирующим оказывается парасимпатический тонус. В то же время в плохо снабжаемых кровью органах накапливаются сосудорасширяющие метаболиты, что прекращает начальную вазодилатацию. Расширение артериол приводит при сохраняющемся сужении венул к уменьшению кровотока в микроциркуляторном русле. Венозный возврат уменьшается, а артериальное давление продолжает падать (стадия децентрализации).

Недостаточное кровоснабжение отдельных органов, с одной стороны, приводит к повреждению тканей (некрозу), а с другой стороны, за счет активации эндотелия ведет к увеличению проницаемости капилляров и, следовательно, к усиленной фильтрации жидкости из капилляров. Вязкость крови увеличивается, а эритроциты агрегируют (формируют сгусток) до тех пор, пока кровоток вследствие внутрисосудистой коагуляции наконец не прекратится (тромбоз). Первоначально еще обратимый шок переходит в необратимую стадию.

Коротко

Зависимость от возраста и нормальные показатели артериального давления

Систолическое артериальное давление, которое в возрасте 20 лет находится на уровне примерно 120 мм рт. ст., в среднем к 70 годам повышается у здоровых людей на 20–30 мм рт. ст., в то время как диастолическое артериальное давление примерно остается на уровне 80 мм рт. ст.

Повышение симпатического тонуса при ожидании стрессовой ситуации часто приводит к повышению артериального давления (опережающая гипертензия). Однако сильные эмоции могут привести и к резкому падению артериального давления вплоть до обморока. Различают следующие отклонения от нормы: о высоком артериальном давлении (гипертонии) говорят тогда, когда у взрослого человека артериальное давление постоянно превышает значения 140/90 мм рт. ст.; о гипотонии речь идет при системическом давлении ниже 100 мм рт. ст.

Адаптация сердечно-сосудистой системы к острой нагрузке

Система кровообращения реагирует на меняющуюся нагрузку: при переходе из горизонтального положения

жения тела в вертикальное (ортостаз) 400–600 мл крови перемещается из внутригрудных сосудов в ноги. Уменьшение центрального объема крови и, следовательно, ударного объема левого желудочка (примерно на 40%) приводит к сужению резистивных и емкостных сосудов посредством активации симпатики, а также к повышению частоты сердечных сокращений. Несмотря на уменьшение сердечного выброса (примерно на 25%) среднее артериальное давление вследствие сильно повышенного периферического сопротивления при изменении положения тела практически не меняется.

При физической работе, несмотря на общую симпатическую активацию, локальные вазодилатирующие механизмы вызывают усиленное кровоснабжение функционирующей мускулатуры. Тем не менее в мускулатуре, находящейся в состоянии покоя, во внутренних органах и в почках происходит сужение коллатеральных сосудов. Поскольку сердечный выброс увеличивается в большей степени, чем уменьшается общее периферическое сопротивление, среднее артериальное давление повышается.

Кровопотеря и циркуляторный шок

После кровопотери в результате уменьшения наполнения сосудистого русла происходит уменьшение венозного оттока и ударного объема. Посредством активации симпатической нервной системы (вазоконстрикция и повышение частоты сердечных сокращений) артериальное давление некоторое время поддерживается на прежнем уровне.

Циркуляторный шок наступает, если вследствие резкого снижения кровоснабжения нарушается функционирование жизненно важных органов. При гиповолемическом шоке (шоке при недостатке внутрисосудистого объема жидкости) общая симпатическая активация сначала приводит к перераспределению перфузии в пользу жизненно важных органов (централизация).

Морфология. В сосудистой системе легких артериальные и венозные отделы значительно короче, чем соответствующие отделы большого круга, их стенки тоньше, а диаметр больше. В общей сложности гладкая мускулатура занимает лишь небольшую часть стенки легочных сосудов. Типичные артериолы с толстой мышечной мединой, как в большом круге кровообращения, здесь не представлены.

Легочные капилляры имеют диаметр примерно 8 мм и благодаря наличию большого числа анастомозов образуют густую сеть вокруг легочных альвеол. Их длину можно определить только как «функциональную длину», зависящую от взаимного расположения капилляров и легочных альвеол, она составляет примерно 350 мкм и соответствует примерно половине обхвата альвеолы. Поскольку легочные капилляры в отличие от капилляров большого круга кровообращения не окружены механически поддерживающим их интерстицием, они обладают очень большой эластичной растяжимостью. В основном из этого следует выраженный пассивный к давлению характер кровоснабжения в легочном русле (см. ниже).

Движение крови по капиллярной сети. В целом капиллярная сеть легких представляет собой щелевидное пространство, выстланное эндотелием, со встроенными (эндотелиальными) перемычками (рис. 28.40). Движение крови по этой сети легче всего описать как ламинарный поток и анализировать как течение в сосуде в соответствии с законом Хагена–Пузейля. Площадь поверхности капилляров в покое составляет примерно 70 м^2 и может увеличиваться при интенсивной физической работе до более чем 100 м^2 за счет включения неперфу-

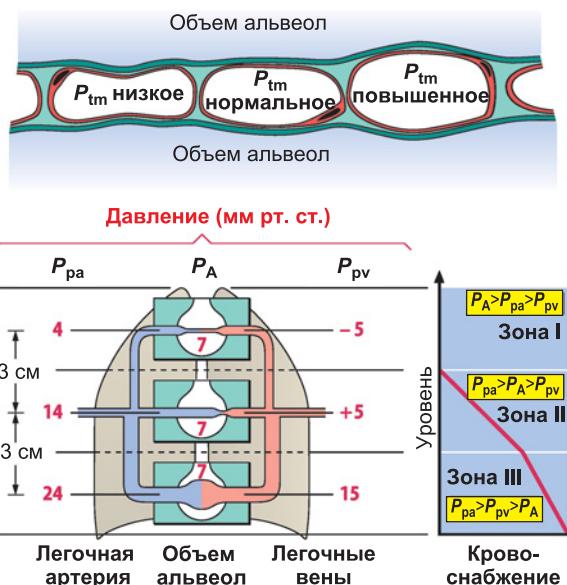


Рис. 28.40. Схематичное изображение легочных капилляров, а также вертикального градиента перфузии в легких при вертикальном положении тела. Сверху: поперечный срез капиллярной щели при разных значениях трансмурального давления P_{tm} . Благодаря особенностям строения легочная капиллярная сеть обладает гораздо большей эластической растяжимостью по сравнению с капиллярами других областей кровообращения. Снизу: три зоны кровоснабжения легких

28.12. Малый круг кровообращения

Анатомические и функциональные характеристики легочного кровообращения

! В сосудистой системе легких общее сопротивление потоку и давление значительно ниже, чем в большом круге.

Особенности легочного кровообращения. Они связаны с основной функцией легких, артериализацией венозной крови. Легкие имеют двойное кровоснабжение. Бронхиальные сосуды отходят от сосудов большого круга и доставляют к легким питательные вещества. Часть крови из бронхиальных вен не попадает в правый желудочек по венам большого круга, а напрямую через легочные вены идет в левое предсердие. Минутный объем левого желудочка примерно на 1% больше, чем у правого.

зируемых сосудистых областей. Хотя эта площадь составляет лишь треть или десятую долю поверхности капилляров большого круга кровообращения, из-за значительно меньшего диффузионного пути в легких ($0,2\text{--}1\text{ мкм}$) газообмен настолько же эффективен, как и в системной микроциркуляции, где диффузионный путь гораздо больше (в скелетной мускулатуре — 30 мкм , в сердечной мышце — 10 мкм).

Давление в легочных сосудах. Указанные особенности микроциркуляции в легких приводят к очень низкому сопротивлению легочного сосудистого русла, которое составляет примерно одну десятую от сопротивления сосудов в большом круге кровообращения. Соответственно, давление в малом круге кровообращения значительно меньше, чем в большом.

Поскольку коллоидно-осмотическое давление плазмы крови значительно больше, чем артериальное давление в легочных капиллярах, обычно в легких не происходит фильтрации жидкости наружу, а напротив, только ее реабсорбция внутрь капилляров. Однако в случае сильного повышения давления в легочных капиллярах (например, при острой недостаточности левого желудочка) может происходить фильтрация жидкости наружу и выделение ее в альвеолы (наступает отек легких).

В легочной артерии систолическое давление составляет примерно $20\text{--}25\text{ мм рт. ст.}$, диастолическое давление — примерно $9\text{--}12\text{ мм рт. ст.}$, а среднее давление — 14 мм рт. ст. (рис. 28.9). В области легочных капилляров среднее давление находится на уровне около 7 мм рт. ст. , а в левом предсердии оно равно приблизительно 6 мм рт. ст. В нормальных условиях в легочных капиллярах возникает пульсация давления около $3\text{--}5\text{ мм рт. ст.}$, которая продолжается в левом предсердии с уменьшением амплитуды.

Зависимость перфузии легких от положения тела

! Региональная перфузия легочных сосудов неоднородна в зависимости от положения тела; во время работы центральный объем крови служит резервом для наполнения левого желудочка.

Гидростатические влияния. Из-за низкого внутрисосудистого давления кровоток в легких намного больше зависит от гидростатических воздействий, чем кровоток в сосудистом русле большого круга. В апикальных областях легких, которые у взрослого человека располагаются примерно на 15 см выше места отхождения легочной артерии, в вертикальном положении тела сосуды перфузируются только в момент достижения максимума систолического давления, в то время как в диастоле они спадаются.

Диастолическое спадание сосудов происходит из-за отрицательного трансмурального давления: внутрисосудистое давление (динамическое артериальное давление плюс гидростатические компоненты) во время диастолы ниже, чем интраальвеолярное давление во время выдоха. Апикальный кровоток примерно в 10 раз ниже, чем таковой в основании легкого. В средней, а также нижней частях легкого внутрисосудистое давление на протяжении всего сердечного цикла выше, чем интраальвеолярное давление во время выдоха. Кровоснабжение при этом в соответствии с увеличением внутрисосудистого давления возрастает сверху вниз. В широко раскрытых сосудах нижней доли практически невозможно установить влияние интраальвеолярного давления на кровоснабжение (рис. 28.40).

При физической работе, несмотря на увеличение сердечного выброса, ввиду большой эластичной растяжимости легочных сосудов происходит весьма незначительное повышение давления. Однако его достаточно для того, чтобы равномерно перфузировать верхние части легких. В ходе этого процесса, который называется рекрутированием, неизбежно происходит увеличение площади капиллярного обмена.

Внутрирудные сосуды как депо крови. Из-за сильной растяжимости легочных сосудов относительно небольшие изменения трансмурального давления соответствуют увеличению или уменьшению объема крови, циркулирующей в малом круге кровообращения, до 50% от общего объема в 500 мл . Вместе с диастолическим объемом левого предсердия объем легочной циркуляции образует центральный объем крови ($650\text{--}750\text{ мл}$). Из этого быстро мобилизуемого резерва, например при резком увеличении выброса левого желудочка, может быть выделено около 300 мл для удовлетворения потребностей в кровоснабжении. Эти эффекты способствуют компенсации возможного несоответствия ударного объема желудочек, до тех пор пока в связи с увеличением венозного оттока ударный объем правого желудочка не адаптируется к повышенной нагрузке.

Регуляция кровоснабжения легких

! Нервная регуляция кровоснабжения легких ограничена, однако альвеолярная гипоксия может привести к сильному сужению сосудов и соответственно к увеличению локального сопротивления потоку.

Симпатическая иннервация. Легочные сосуды обильно иннервированы симпатическими вазоконстрикторными волокнами. Однако в условиях покоя симпатическая вазоконстрикция очень незначительна, соответственно сосуды имеют невысокий тонус. Усиленная активация симпатической систе-

мы вызывает тем не менее значительные изменения объема и соответственно повышает наполнение левого предсердия и желудочка при небольшом увеличении сопротивления потоку.

Механизм Эйлера–Лилиенстранда. При низком парциальном давлении O_2 в альвеолах (ниже 60 мм рт. ст.) в легочных сосудах наблюдаются вазоконстрикторные ответы, в которых принимают участие как мелкие прекапиллярные, так и посткапиллярные сосуды. Локальное кровоснабжение адаптируется таким образом к региональной вентиляции (разд. 32.5). Центральные механизмы, лежащие в основе гипоксической вазоконстрикции, все еще не известны. Наряду с повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , которое опосредуется потенциалзависимыми каналами L-типа, но прежде всего неселективными катионными каналами семейства TRP, ингибиование K^+ -каналов, по всей видимости, тоже вносит вклад в механизм Эйлера–Лилиенстранда.

■■■ При длительном пребывании на высоте 4000 м и более (например, в высокогорных поселениях в Андах) из-за низкого парциального давления O_2 в атмосфере происходит общее сужение сосудов легких. В результате возникает легочная гипертония средней тяжести, сопровождающаяся выраженной гипертрофией гладкой мускулатуры легочных сосудов, которая обратима при возвращении на уровень моря.

Коротко

Кровообращение в легких

В легочной артерии систолическое давление находится на уровне примерно 20–25 мм рт. ст., диастолическое — на уровне 9–12 мм рт. ст., а среднее давление составляет приблизительно 14 мм рт. ст. Это объясняется низким сопротивлением сосудистой системы легких потоку, которое составляет лишь 10% от общего сопротивления в большом круге кровообращения.

Давление в легочных венах достигает примерно 7 мм рт. ст., в левом предсердии — примерно 6 мм рт. ст.

Региональная перфузия легких зависит от гидростатического давления и положения тела. Из-за высокой растяжимости легочные сосуды могут принимать значительный объем крови (в среднем 500 мл).

Центральный объем крови, включающий объем легочных сосудов и диастолический объем левого предсердия, представляет собой депо, которое в течение некоторого времени может обеспечивать повышенную потребность в выбросе крови из левого желудочка при интенсивной нагрузке.

При снижении парциального давления O_2 в альвеолах происходит локальная вазоконстрикция и ослабление кровоснабжения в соответствующих пре- и посткапиллярных легочных сосудах. Гипоксическое сужение сосудов легких также называют механизмом Эйлера–Лилиенстранда.

28.13. Особенности кровообращения в различных органах

Мозг

! Церебральный кровоток в основном контролируется метаболическими факторами. Гипокапния приводит к ограничению мозгового кровоснабжения.

Повышение парциального давления CO_2 за счет образования ионов H^+ , с одной стороны, вызывает сильную вазодилататорную реакцию в церебральной циркуляции, причем повышение P_{CO_2} в два раза приводит к увеличению кровоснабжения примерно во столько же. С другой стороны, нервные симптомы гипервентиляции (головокружение, помутнение сознания и т. д.) связаны с ограничением кровоснабжения, вызванным гипокапнией. При генерализованных судорогах с экстремально высокой нейронной активностью общий кровоток может усиливаться в 3 раза по сравнению с покояем. Сильное повышение кровоснабжения можно также наблюдать в регионах с интенсивной активностью отдельных структур мозга, однако это почти не влияет на общее кровоснабжение. В усиление кровоснабжения вносит вклад не только увеличение межклеточной концентрации K^+ в результате повышенной нейронной активности (например, с 3 до 10 ммоль/л), но и высвобождаемый нейронами NO , а также аденоzin.

Сильно выраженная ауторегуляция способствует тому, что кровоснабжение мозга сохраняется приблизительно одинаковым независимо от изменений гидростатического давления при изменении положения тела.

Внутримозговые артерии и артериолы характеризуются слабой симпатической иннервацией. Таким образом, автономная иннервация сосудов головного мозга оказывает незначительное влияние на его кровоснабжение (рис. 28.19).

Скелетная мышца

! При интенсивной физической работе кровоснабжение скелетной мускулатуры может увеличиваться до 20 раз по сравнению с покояем.

В основном в скелетной мышце при физической работе метаболически обусловленное расширение сосудов доминирует над симпатически вызванной вазоконстрикцией. При максимальной работе кровоснабжение может усиливаться в 15–20 раз (рис. 28.19, рис. 28.39). Во время сокращения сосуды функционирующей мышцы механически пережимаются. При длительном сокращении силой меньше 50% от максимальной возможной кровоснабжение вновь увеличивается после первоначально уменьшения и превышает исходные значения.

Во время фазы расслабления происходит дальнейшее усиление кровоснабжения (реактивная гиперемия). При более сильных изометрических сокращениях интенсивность кровотока может падать ниже исходных значений, а при очень сильных сокращениях — и вовсе прекращаться. Реактивная гиперемия в таких случаях соответственно сильнее выражена в фазе расслабления.

При ритмической мышечной работе во время сокращения происходит аналогичное уменьшение кровотока, а во время расслабления — его увеличение, причем средняя интенсивность кровоснабжения всегда оказывается выше исходных значений. Эти различия наглядно демонстрируют, что динамическая мышечная работа с постоянным чередованием сокращения и расслабления приводит к утомлению мышцы не так быстро, как статическая мышечная работа.

Кожа

! Кровоснабжение кожи, прежде всего выполняющее терморегуляторную функцию, очень вариабельно; регуляция кровоснабжения осуществляется здесь в первую очередь симпатической нервной системой.

Регуляция кровоснабжения кожи. В дистальных акральных областях кожи (руки, стопы, уши, нос) обнаруживаются многочисленные симпатические вазоконстрикторные волокна, которые даже в нейтральных температурных условиях ха-

рактеризуются достаточно высокой тонической активностью. Поэтому вазодилататорные реакции основываются на центральном торможении этой активности. В отличие от этого в коже проксиимальных отделов конечностей и туловища вазодилатация осуществляется косвенно путем высвобождения брадикинина, связанным с возбуждением холинергических судомоторных волокон.

Из-за значительной емкости субпапиллярного венозного сплетения (примерно 1500 мл) веномоторные реакции сосудов кожи могут сопровождаться значительными изменениями содержащегося в них объема крови, поэтому сосуды кожи также выполняют важные функции депонирования крови.

Температурный стресс. При тепловой нагрузке общее кровоснабжение увеличивается до 3 л/мин, в экстремальных условиях оно достигает еще больших показателей. Степень изменения кровоснабжения характеризуется значительными региональными различиями. Самые большие изменения наблюдаются в коже дистальных отделов конечностей. Так, кровоснабжение пальцев может изменяться в зависимости от окружающей температуры в 100–150 раз.

Увеличение кровотока в тепле обусловлено отчасти раскрытием многочисленных симпатически иннервированных артериовенозных анастомозов. Такая форма кровоснабжения не только обеспечивает эффективное выделение тепла через кожу в связи с большой теплопроводностью ткани, но и предотвращает неблагоприятные последствия усиленного кровоснабжения на клеточном уровне (уменьшение P_{CO_2}).

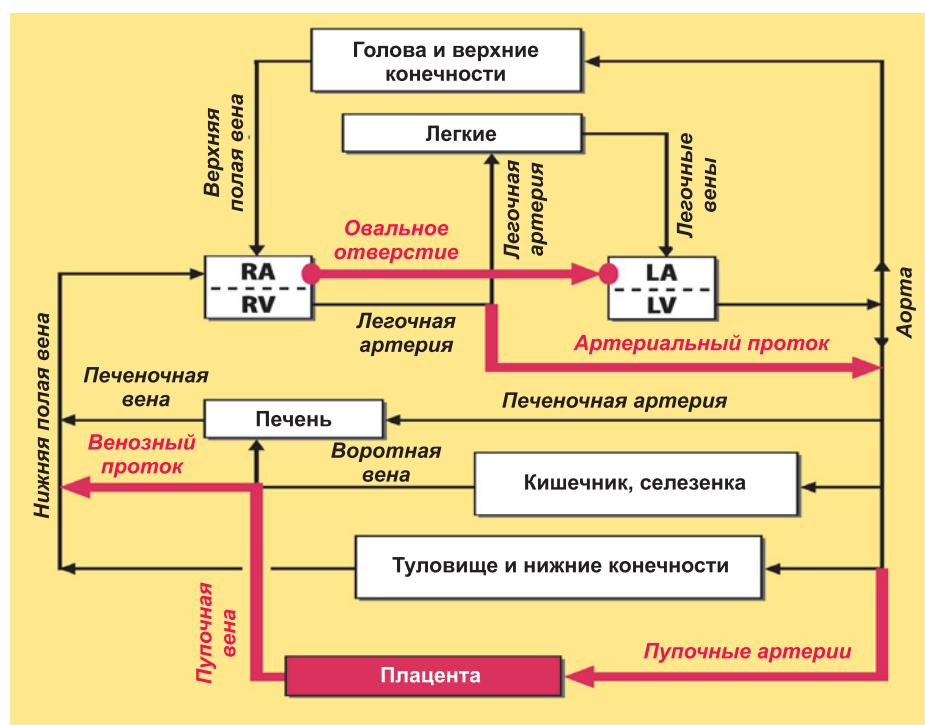


Рис. 28.41. Схема кровообращения плода. RA — правое предсердие, RV — правый желудочек, LA — левое предсердие, LV — левый желудочек

Кровообращение плода

! Для кровообращения плода характерны параллельное соединение обоих желудочков и сильно сниженное кровоснабжение легких.

Из плаценты большая часть крови плода (частично насыщенная O_2) через пупочную вену в пуповине по венозному протоку попадает в заднюю полую вену, где смешивается с кровью нижней половины тела матери с более низкой концентрацией кислорода (рис. 28.41). Меньшая часть идет в печень через левую ветвь воротной вены, а оттуда через печеночные вены в заднюю полую вену. Смешанная кровь из нижней полой вены, насыщенная кислородом на 60–65%, идет в правое предсердие и почти полностью поступает в левый желудочек через овальное окно. Через левый желудочек кровь выбрасывается в аорту и распределяется по большому кругу кровообращения.

Кровь из верхней полой вены через правое предсердие и правый желудочек попадает преимущественно в легочный ствол. Из-за большого сопротивления потоку в сильно суженных легочных сосудах давление здесь оказывается выше, чем в аорте, поэтому большая часть крови (примерно 75% ударного объема правого желудочка) по артериальному (Боталловому) протоку переходит в аорту, а оставшаяся часть (примерно 25%)озвращается в левое предсердие, проходя через легочные вены и сеть капилляров легких. Поскольку артериальный проток впадает в аорту дистальнее места отхождения артерий, снабжающих голову и верхние конечности, кровь в этих частях тела значительно больше насыщена O_2 . По обеим пупочным артериям, ответвляющимся от подвздошных артерий, часть крови по пуповине устремляется обратно в плаценту, другая часть — в нижнюю половину тела. Из-за наличия овального окна и артериального протока оба желудочка оказываются соединены параллельно, в результате выброс левого желудочка оказывается больше (55% общего минутного объема сердца) выброса правого (45%). Насосная функция такого «двойного» желудочка составляет примерно 200–300 мл/кг·мин, из которых примерно 60% проходит через плаценту, а 40% — через организм. Артериальное давление плода в конце беременности составляет примерно 50–60 мм рт. ст., а частота сердечных сокращений около 140–160/мин.

Транзиторная система кровообращения у новорожденных

! Рождение приводит к кардинальным изменениям кровообращения; оба желудочка, до сих пор соединенных параллельно, теперь функционально оказываются соединенными последовательно.

Перинатальная и постнатальная адаптация.

После перерезания пуповины кровоток в ее сосудах прекращается. Поскольку до этого значительная часть минутного объема обоих желудочков перекачивалась через пупочную артерию, периферическое сопротивление увеличивается, и давление в аорте тоже возрастает. После отторжения плаценты парциальное давление CO_2 возрастает, респираторные нейроны в продолговатом мозге возбуждаются, и происходит вдох. Вместе с раскрыванием легких сопротивление потоку в сосудистом русле легких резко падает. Происходит значительное усиление кровотока в легочной артерии при одновременном понижении давления. Это приводит к изменению градиента давления между легочной артерией и аортой и изменению направления потока в артериальном протоке. Разница в давлении между правым и левым предсердием также изменяется, поскольку из-за прекращения возврата крови из плаценты давление в правом предсердии снижается, в то время как давление в левом предсердии увеличивается вследствие сильного притока крови из легких. В результате «клапан» овального окна захлопывается. Венозный проток закрывается посредством сокращения гладкой мускулатуры.

Преобразование системы кровообращения после рождения, в конечном счете приводящее к дифференциации сосудистого русла на системы высокого и низкого давления, происходит относительно медленно, так что можно говорить о «транзиторной системе кровообращения новорожденного». Транзиторная система занимает промежуточное положение между кровообращением плода и ребенка или взрослого человека и характеризуется следующими процессами:

- в течение первых 3 ч после рождения венозный проток сначала закрывается функционально, а затем в течение месяца облитерируется;
- закрывание овального окна начинается через час после рождения и происходит в течение нескольких последующих дней. Полное его заражение завершается только через несколько лет. У 20–30% людей в предсердной перегородке остается небольшое отверстие.

■ ■ ■ **Закрывание артериального протока.** Артериальный проток начинает сужаться примерно через час после рождения посредством медленного сокращения гладкой мускулатуры (уменьшение синтеза сосудорасширяющих простагландинов при повышении артериального pO_2). Сначала направление кровотока остается таким же, как у плода. При снижении давления в легочной артерии и его повышении в аорте происходит изменение направления кровотока в артериальном протоке (экстракардиальный лево-правый шунт). Легочные сосуды снабжаются не только правым желудочком, но и левым через аорту. Через несколько часов или дней происходит полное закрывание артериального протока. Минутные объемы обоих желудочков после этого уравниваются. Морфологическое закрытие артериального протока в большинстве случаев происходит только к концу первого года жизни.

Персистирующие фетальные коммуникации. Среди врожденных пороков сердца в 15–20% случаев встречается открытый артериальный проток, а также открытое овальное окно. Связанное с ними нарушение функции кровообращения требует хирургического устранения дефекта (при открытом артериальном протоке более 50% увеличенного ударного объема левого желудочка сбрасывается в малый круг кровообращения, в то время как при открытом овальном окне увеличивается ударный объем правого желудочка).

Коротко

Особенности кровообращения в различных органах

Кровоснабжение мозга поддерживается на постоянном уровне при изменении положения тела за счет сильно выраженной ауторегуляции и усиливается при возрастании парциального давления CO_2 , вероятно, за счет связанного с этим изменения рН. Расширение сосудов скелетных мышц при работе обусловливается локально-метаболическими и эндотелиальными факторами, причем ритмичные сокращения оказывают стимулирующее воздействие на кровоснабжение.

Кровоснабжение кожи прежде всего выполняет терморегуляторную функцию; при центральном торможении симпатической активности в конечностях наблюдается усиление кровоснабжения.

В системе кровообращения плода оба желудочка соединены параллельно через овальное окно и артериальный проток. После рождения в результате изменения давления и насыщения крови CO_2 происходит стимуляция легочного дыхания и перестраивание системы кровообращения.

насоса и игольчатого клапана в манжете нагнетается давление. Его можно определить с помощью соединенного с ней ртутного или мембранных манометра, размещенного рядом.

При использовании аускультативного метода (по Короткову) систолическое и диастолическое давление определяют по характерным шумам в плечевой артерии, которые прослушиваются в манжете на сгибе локтя с помощью стетоскопа (рис. 28.42). Для измерения артериального давления в манжете сначала нагнетают давление до уровня, превышающего ожидаемое систолическое давление. При этом плечевая артерия полностью пережимается и кровоток останавливается. Затем давление в манжете медленно снижают, открыв клапан. В тот момент когда давление в манжете достигает уровня систолического давления в артерии, каждый пульсовый удар сопровождается коротким резким шумом (шум Короткова), вызванным током крови, когда на пике систолического давления сосуд временно разжимается. Чем сильнее снижается давление в манжете, тем громче становятся шумы, а затем они либо остаются на стабильном уровне (рис. 28.42А), либо снова затихают (рис. 28.42Б). Иногда после первоначального повышения громкости происходят времен-

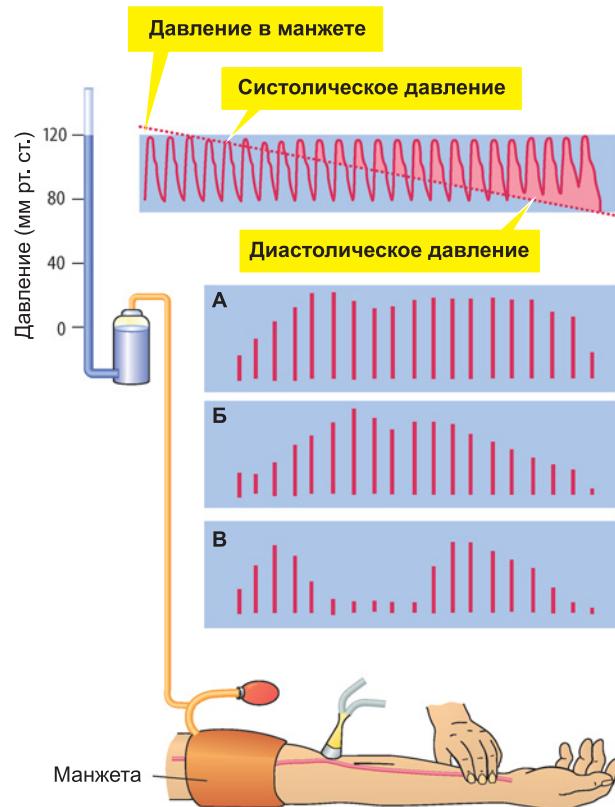


Рис. 28.42. Измерение артериального давления человека по принципу Рива–Роччи. Схематичное изображение наиболее распространенных акустических явлений (шумы Короткова) при применении аускультативного метода

28.14. Измерение параметров кровообращения

Прямое и непрямое изменение артериального давления

! В медицинской практике артериальное давление преимущественно определяется непрямым методом Рива–Роччи.

Прямые методы измерения артериального давления. Для измерения и регистрации давления используют манометры. О прямом способе измерения говорят в том случае, когда манометр находится в непосредственном контакте с кровью. В кровеносный сосуд при этом вводится канюля, соединенная с манометром, расположенным вне организма, или катетер с манометром вставляется непосредственно в сосуд.

Непрямой метод измерения артериального давления Рива–Роччи. Манжету для измерения давления оборачивают вокруг плеча на уровне сердца у лежащего или сидящего пациента. С помощью

ное ее понижение или аускультативный перерыв (рис. 28.42В), затем громкость шумов опять увеличивается. После достижения диастолического давления при дальнейшем снижении давления в манжете шумы внезапно слабеют и затихают.

Шумы Короткова. Шумы Короткова вызваны турбулентным потоком крови, который возникает в результате повышения его скорости в области пережатия плечевой артерии манжетой. Если давление в манжете оказывается ниже систолического давления, в артерии возникает непродолжительный турбулентный поток крови, длительность которого увеличивается на протяжении систолы при снижении давления в манжете.

Ошибки при измерении. Чтобы исключить влияние каких-либо гидростатических воздействий на измеряемые показатели, манжета должна находиться на уровне сердца. Ширина манжеты должна составлять примерно половину обхвата руки, для взрослых ее стандартная ширина равна 12 см. При большом обхвате руки или при измерении давления в области бедра необходимы более широкие манжеты, а для детей — более узкие. Слишком узкие манжеты требуют нагнетания более высокого давления для пережатия артерии и, следовательно, дают завышенные показатели давления, излишне широкие манжеты, напротив, занижают регистрируемое давление.

Определение минутного объема сердца

Сердечный выброс можно измерить по принципу Фика или по методу разбавления индикаторов.

Принцип Фика. В основе принципа лежит тот факт, что количество вещества, проникшее из крови (или транспортированное с кровью) в орган, равно разнице между количеством этого вещества на входе и на выходе из органа. Если выразить транспорт вещества за единицу времени как произведение силы потока \dot{Q} и концентрации C , получаем следующее уравнение:

$$m = \dot{Q}C_1 - \dot{Q}C_2 = \dot{Q}(C_1 - C_2). \quad (15)$$

Это соотношение можно использовать для определения кровотока, проходящего через легкие, т. е. фактически для определения минутного объема сердца (МОС). Если в качестве природного вещества-индикатора использовать кислород, то для объемного количества вещества V_{O_2} и $C_1 - C_2$ можно вывести разницу в концентрации O_2 между артериальной и смешанной венозной кровью (легочная артерия) $C_{aO_2} - C_{vO_2}$:

$$\text{МОС} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{C_{aO_2} - C_{vO_2}} \quad (16)$$

V_{O_2} можно определить с помощью спирометрии, $C_{aO_2} - C_{vO_2}$ получают путем анализа пробы крови, которую отбирают при пункции периферической артерии и с помощью катетера, введенного в легочную артерию. Аналогичным образом при определении МОС в качестве индикаторов можно использовать CO_2 или чужеродные газы, такие как ацетилен или оксид азота.

Метод разбавления индикаторов. Этот метод позволяет определить МОС, не подвергая испытуемого дополнительному стрессу (например, при введении катетера в сердце). Для этого в венозный кровоток вводят инертный индикатор и прослеживают изменение его концентрации в артериальной крови. Подходящими являются индикаторы, которые не покидают плазму крови в период измерения и позволяют быстро определить концентрацию (красители или радиоактивные вещества). Быстро вводимое в кровь количество индикатора m равномерно растворяется в объеме плазмы, который движется по артериальному руслу с интенсивностью потока Q_{pl} за определенное время t_p . Если обозначить среднюю концентрацию растворенного индикатора переменной C_m , можно выразить количественные соотношения следующим уравнением:

$$m = \dot{Q}_{pl} \cdot t_p \cdot C_m \quad \text{или} \quad \dot{Q}_{pl} = \frac{m}{t_p \cdot C_m} \quad (17)$$

Значения для t_p и C_m получают на определенном временном промежутке из артериальной концентрации индикатора, которую при использовании красителей можно зафиксировать фотометрическим способом (например, в мочке уха). Кривая концентрации демонстрирует резкий подъем и медленное снижение, за которыми следуют незначительные колебания. Поскольку эти последующие колебания обусловлены новыми циклами транспорта красящих веществ по кровеносному руслу (рециркуляция), для оценки используется только первый пик (первичная кривая). Из первичной кривой путем интегрирования и по среднему времени циркуляции можно вывести среднюю концентрацию красителя.

Коротко

Методы измерения артериального давления

В медицинской практике для определения артериального давления обычно используют непрямой метод Рива–Роччи. Для этого в манжете, размещенной на плече, с помощью насоса нагнетается давление до уровня выше систолического, а затем давление в манжете медленно снижают. Систолическое и диастолическое давление можно определить путем оценки шумов (шумов Короткова), которые регистрируются с помощью стетоскопа через плечевую артерию (аускультативный метод).

Основой для измерения минутного объема сердца (МОС) является принцип Фика. При использовании O_2 в качестве индикатора МОС выводят из поглощения O_2 легкими, поделенного на артериовенозную разницу O_2 . Для определения МОС подходит и метод разбавления (расторжения) индикаторов.

Литература

- Balligand JL, Feron O, Dessa C (2009) eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev* 89: 481–534
- Carmeliet P (2005) Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438: 932–6
- Cowley AW Jr (1992) Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72: 231–300
- Duncker DJ, Bache RJ (2008) Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 88: 1009–86
- Fung YC (1997) Biomechanics: Circulation, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Gardner AMN, Fox RH (eds) (2003) The venous system in health and disease, vol 28 Biomedical and health research. IOS Press, Amsterdam
- Hughes JMB, Morrell NW, West JB (eds) (2002) Pulmonary circulation: from basic mechanisms to clinical practice. Imperial College Press, London
- Levick JR (2009) An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Hodder Arnold Publication, London
- Mehta D, Malik AB (2006) Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev* 86: 279–367
- Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R (2006) Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 86: 747–803
- Persson PB (2002) Renal blood flow autoregulation in blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 67–72
- Westerhof N, Boer C, Lamberts RR, Sipkema P (2006) Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev* 86: 1263–308

VII

РЕГУЛЯЦИЯ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА

ГЛАВА 29. ПОЧКИ

ГЛАВА 30. ВОДНЫЙ И ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН

ГЛАВА 31. ОБМЕН КАЛЬЦИЯ, МАГНИЯ И ФОСФОРА

Глава 29

Почки

Флориан Ланг

Введение

Пациентка 18 лет проснулась утром с опухшими веками. При мочеиспускании у нее выделялась пенистая моча. Врач отметил периферические отеки (задержку воды), белок в моче (протеинурию), повышение артериального давления (гипертонию) и поставил диагноз **гломерулонефрит** — патологическое воспаление почечных клубочков. Для заболевания характерно повреждение клубочкового фильтра и увеличение его проницаемости к белкам. Отфильтрованные белки выделяются вместе с остальной вторичной мочой. Насыщение мочи белками объясняет ее пенистость. Потеря белков в почках снижает коллоидно-осмотическое давление в крови, и вода переходит из крови в межклеточное пространство. Это приводит к отеку. Из-за воспалительного процесса в клубочках дополнительно уменьшается приток крови к почке, повышается накопление фермента ренина, приводящего (при помощи ангиотензинпревращающего фермента АПФ, см. ниже) к образованию ангиотензина-II — олигопептида, одной из функций которого является повышение кровяного давления.

выведены из тела исключительно с мочой, такие как **мочевина, мочевая кислота или аммиак**) или вещества, находящиеся в избыточных количествах. Фармакологические и ядовитые вещества (ксено-биотики) также удаляются через почки. Полезные для организма вещества, например глюкоза, молочная кислота и аминокислоты, в почках реабсорбируются.

Регуляторная функция почек

Почка берет на себя множество важных функций, связанных с регуляцией электролитного, водного, минерального и кислотно-основного обменов:

- через выведение воды и соли NaCl почка регулирует **объем и электролитный состав** межклеточной жидкости;
- через объем плазмы крови почка регулирует **артериальное давление**;
- почка влияет на кровяное давление путем синтеза простагландинов, кининов, уродилатинов и ренинов;
- благодаря влиянию на концентрацию в плазме крови ионов кальция и ортофосфата, почка может управлять их запасанием в основной субстанции кости (**минеральный компонент костей**). Кроме того, в ней самой продуцируется гормон кальцитриол, который вовлечен в регуляцию минерального обмена;
- через выведение ионов H^+ и HCO_3^- почка оказывает воздействие на регуляцию **кислотно-основного обмена**. В дальнейшем H^+ может обмениваться на NH_4^+ , получаемый из глутамина;
- после дезаминирования в почках остаток глутамата используется в качестве углеродного скелета для синтезируемой глюкозы (**глюконеогенез**);
- почка синтезирует **эритропоэтин** — фактор дифференцировки эритроцитов, $1,25(OH)_2D_3$ —

29.1. Функции и строение почек

Функции почек

! Почка — важнейший выделительный орган; кроме того, она регулирует электролитный, водный, минеральный и кислотно-основный обмены, косвенно влияя при этом на уровень артериального давления и на степень минерализации костей.

Выделительная функция почек

Почка выводит вредные вещества (**мочерасторимые вещества**, т. е. вещества, которые могут быть

регулятор минерального обмена и иммуносупрессор, а также **Клото**, замедляющий процесс старения.

Строение почек

! Обе почки вместе содержат около 2 млн нефрона, каждый из которых состоит из почечного клубочка и системы канальцев. В почечном клубочке жидкую плазму крови отфильтровывается, а затем продукт фильтрации в процессе прохождения через систему канальцев превращается в мочу.

Почечный клубочек. Почечный клубочек расположен в корковом слое почки, который окружает более глубоко залегающий мозговой слой (рис. 29.1). Он образует **фильтр** для проходящей сквозь него жидкой плазмы крови. Клетки эндотелия капилляров почечного клубочка окружены одной базальной пластинкой (рис. 29.2). По дру-

гую сторону базальной мембранны сосуды покрывают своими пальцевидными отростками подоциты. Между обвивающими клубочек капиллярами расположены клетки мезоглии, которые могут фагоцитировать белки и разлагающиеся компоненты межклеточного вещества.

Система канальцев. Задача системы канальцев — формирование вторичной мочи из первичной. Она включает в себя несколько морфологически и функционально различных отделов (рис. 29.3). Отфильтрованная жидкость проходит сначала в богатые митохондриями **проксимальные канальцы**, затем через **петлю Генле**. Петля Генле является тем отделом нефрона, в котором жидкость в канальцах погружается из коркового слоя в мозговой, затем опять возвращается к клубочку того же нефрона. Петля Генле состоит из трех различных отделов, *pars recta* проксимального канальца, тонкого колена и богатого митохондриями толстого восходящего колена. Конец петли Генле

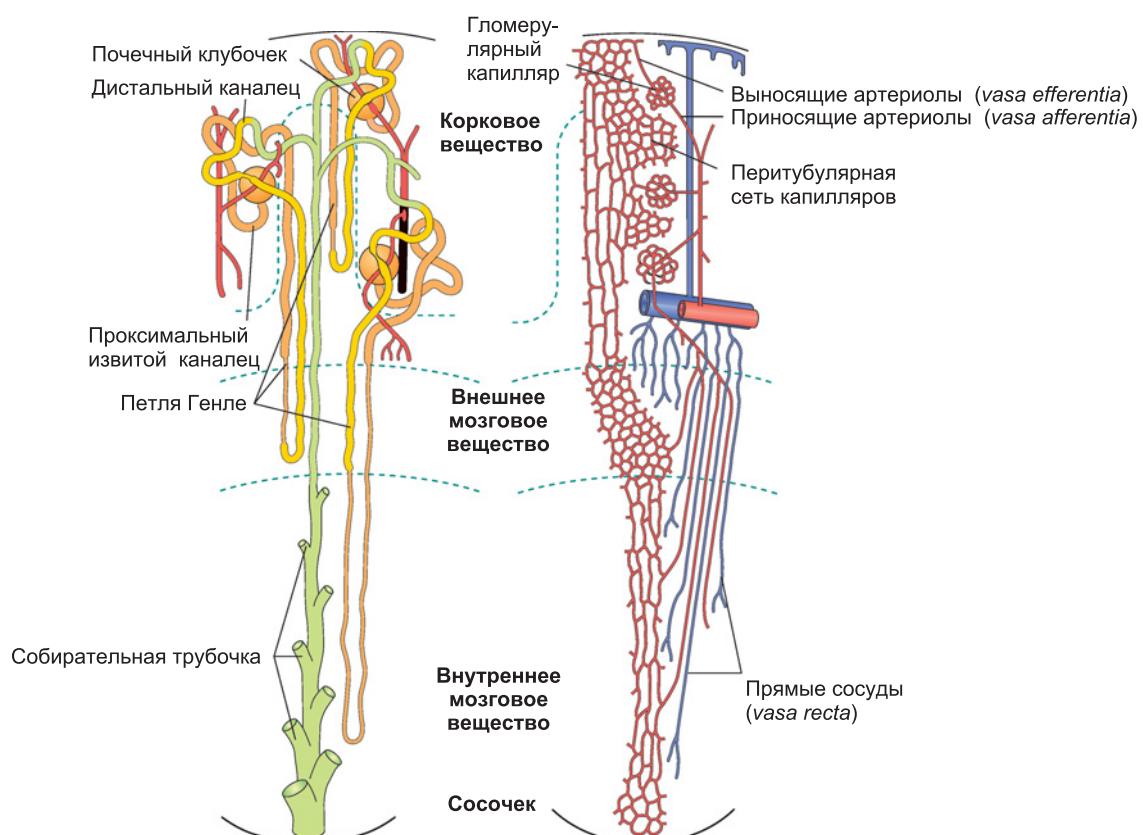


Рис. 29.1. Структурная организация почек. Слева: представлены три нефрона и система собирательных трубочек. Поверхностно расположенные корковые нефрона имеют короткие петли Генле, юкстамедуллярные (залегающие по направлению к мозговому слою) нефрона, напротив, имеют длинные петли, достигающие внутреннюю часть мозгового слоя. Почечный клубочек связан с проксимальным извитым канальцем, а петля Генле и дистальный извитой каналец вливаются через связующий отдел в систему собирательной трубочки. Справа: расположение сосудов в почках. От междольковых артерий (*aa. interlobularis*) отходят приносящие артериолы (*vasa afferentia*). Отсюда кровь, проходя через эфферентные артериолы, направляется в перитубулярную сеть капилляров. Обратите внимание, что эфферентные артериолы юкстамедуллярных клубочков ближе к мозговому слою почки впадают в *vasa recta* (По данным: Koushanpour, Kriz, 1986)

в этом месте достигает тесного контакта с афферентными артериолами. Расположенный вблизи эпителий канальца образован особенно высокими клетками (***macula densa***). Мышечные клетки сосудов (миоэпителиальные клетки) в этой точке контакта содержат гранулы, из которых может быть высвобожден фермент ренин. Миоэпителиальные клетки, клетки *macula densa* и экстрагломерулярная мезангия совместно образуют **юкстагломерулярный аппарат**.

Из *macula densa* жидкость в канальцах проходит по дистальным канальцам через **связующий отдел** в коре почки и попадает в собирательные трубочки, каждая из которых может объединять до 3000

нефронов. Свыше 300 собирательных трубочек объединяются в проток (*ductus papillares*), который в итоге выводит протекшую через канальцы жидкость в виде мочи из почки. Дистальные канальцы, связующие отделы и собирательные трубочки выполнены морфологически различающимися клетками: наиболее важны из них клетки дистальных канальцев, главные клетки (богатые митохондриями) и переключающие клетки.

Замыкальные пластиинки между соответствующими клетками в проксимальных канальцах и петле Генле образуют некоторую ячеистую структуру, называемую закрытой зоной (*zonulae occludentes*). Эпителий здесь способен пропускать воду. В про-

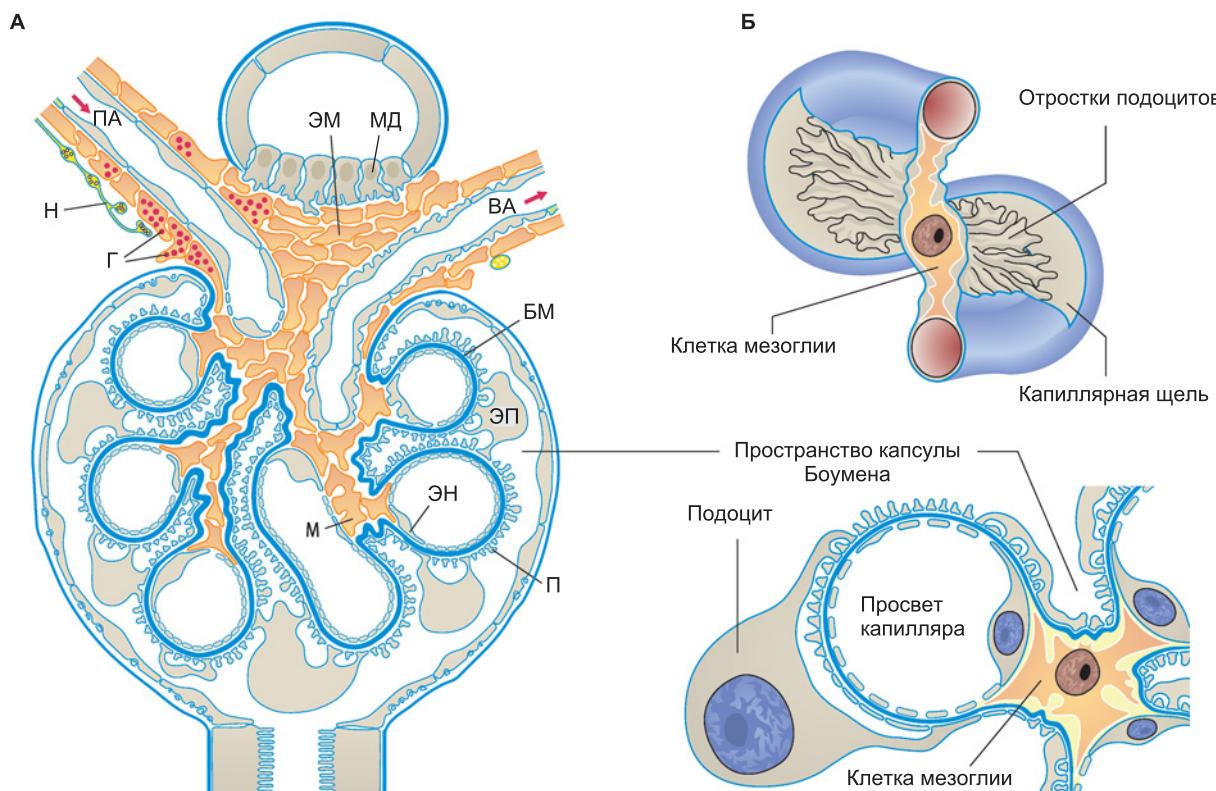


Рис. 29.2. Строение клубочка. А. Общий вид строения клубочка с его окружением. На расположенной ближе к сосудам стороне находятся приносящие артериолы (ПА), которые иннервируются симпатическими нервными волокнами (Н), а также клетки гладкой мускулатуры, переходящие в прозрачные гранулированные клетки (Г). Эти эпителиоидные клетки секрецируют ренин. Стенка клубочкового капиллярного фильтра состоит из трех слоев: эндотелиальных клеток (ЭН), базальной мембранны (БМ) и расположенных снаружи эпителиальных клеток (ЭП) с пальцевидными выростами (П) (подоцитов). Светло-коричневым показаны клетки мезоглии (М) между капиллярными петлями, а в участке между артериолами и сегментом дистального канальца, называемого *macula densa* (МД), показана экстрагломерулярная мезоглия (ЭМ). Клубочковые капилляры сливаются в конечном счете в выносящие артериолы (ВА). Б. Схематично показано расположение интрагломерулярных клеток мезоглии и подоцитов; *вверху* — петля капилляра с расположенной по центру клеткой мезоглии, имеющей пальцевидные отростки, закрепляющие внутреннюю кривизну капиллярной базальной мембраны и стабилизирующие кривизну всей структуры в целом; *внизу* — сечение той же расположенной по центру закрепляющей клеткой мезоглии и находящегося со стороны периферии подоцита с его пальцевидными отростками. Расположение подоцитов стабилизирует петлю капилляра и препятствует его пассивному растяжению из-за повышенного давления

тивоположность этому, клетки эпителия дистальных канальцев, связующих отделов и собирательных трубочек прилегают друг к другу плотно (разд. 3.2).

Мочевыводящие пути. Моча, образующаяся в почках, собирается сначала в **почечную лоханку**, а затем транспортируется в **мочевой пузырь** через **мочеточник**. В мочеточнике моча продвигается вперед из лоханки в мочевой пузырь со скоростью 2–6 см/с благодаря перистальтическим волнам его сокращения (2–6 об./мин). Расширение (дилатация) мочеточника увеличивает эту частоту, механическое раздражение может вызывать спонтанные сокращения. По мере наполнения стенка мочевого пузыря пассивно растягивается, пока наконец не срабатывает мочеиспускательный рефлекс (разд. 20.7).

Функциональная организация нефронов

! В результате протекающих в канальцах процессов реабсорбции и секреции жидкость, отфильтрованная в клубочке, в итоге превращается во вторичную мочу; среди всех транспортных процессов в количественном отношении преобладает реабсорбция Na^+ , подавляющая часть отфильтровавшегося количества натрия реабсорбируется в проксимальных канальцах.

Формирование вторичной мочи. В клубочках **отфильтровывается** обычно около 100 мл/мин (150 л/день) жидкости плазмы (разд. 29.2). Это означает, что ежедневный оборот жидкости в почках примерно в три раза превышает объем всей воды, содержащейся в теле. В дальнейшем прибли-

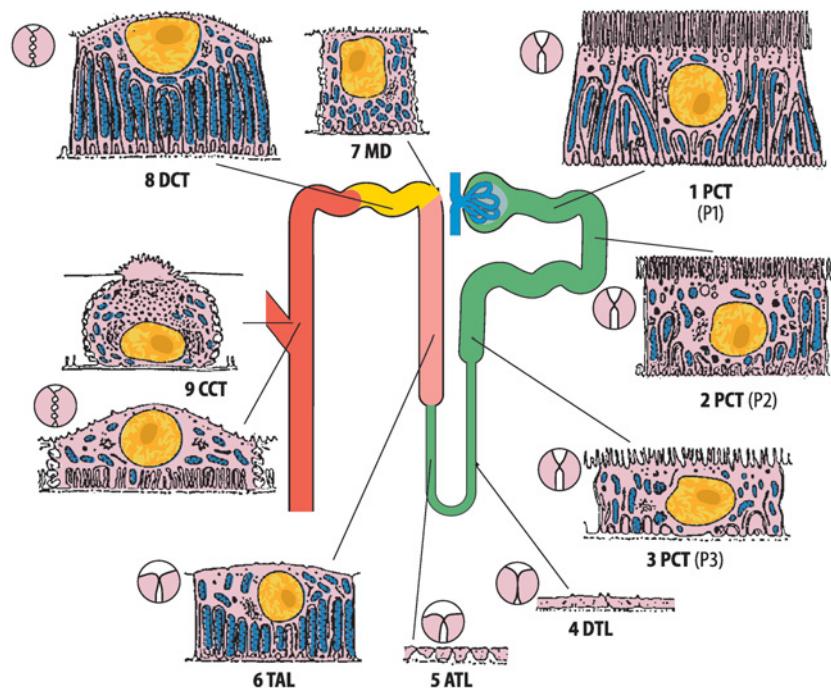


Рис. 29.3. Продольная неоднородность эпителия канальцев. Эпителиальные клетки, выстилающие просвет канальцев, изображены апикальной стороной вверх. В вынесенных рядом кружках при большем увеличении показана форма замыкательных пластинок (*zonulae occludentes* или англ. *tight junctions* — плотные контакты) между соседними клетками. (1) проксимальный извитой каналец (сегмент 1); (2) проксимальный извитой каналец (сегмент 2); (3) проксимальный извитой каналец (сегмент 3); (4) тонкое нисходящее колено петли Генле; (5) тонкая часть восходящего колена петли Генле; (6) толстая часть восходящего колена петли Генле; (7) *macula densa*; (8) дистальный извитой каналец; (9) кортикальная часть собирающей трубочки; *вверху*: темные клетки; *внизу*: светлые клетки. (По данным: Bulger и Dobyan, 1982; Kriz и Kaissling, 1992). Для богатых митохондриями клеток характерна высокая транспортная активность в единицу времени (1–2 и 6–8). Транспортная активность небольших уплощенных клеток (4–5) не поддается измерению. Сильно выраженная складчатость апикальной мембраны (увеличивающая ее поверхность) и точечные *zonulae occludentes* типичны для «дырявого» эпителия со слабо избирательной проницаемостью, высоким уровнем транспорта и неспособностью к созданию значительного градиента какого-то вещества в результате его транспорта (1–2). Часто расположенные *zonulae occludentes*, закрывающие пространство между соседними клетками, как застежки «молнии», типичны для «умеренно пропускающего» или «средне плотного» эпителия с невысокой проницаемостью, низким показателем интенсивности транспорта и повышенной способностью к транспорту против сильного градиента (8–9).

зительно 99% отфильтрованной воды и более 90% веществ, растворенных в образовавшемся фильтрате, поглощается в системе канальцев (**реабсорбция**). Кроме того, некоторые вещества переносятся из крови в жидкость в просвете канальцев (**секреция**). Как результат реабсорбции и секреции в канальцах формируется моча, состав которой существенно отличается от состава жидкости плазмы.

В начале нефrona транспортируется **большое количество жидкости**, в то время как в конце нефrona может быть обеспечена точная регуляция состава мочи. Соответственно протекание процессов транспорта в проксимальных канальцах, петлях Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках имеет свои особенности. Кроме того, все перечисленные выше отделы сами по себе морфологически и функционально неоднородны. Существуют различия в их строении между более поверхностно и более глубоко (юкстамедуллярно) лежащими нефронами (неоднородность).

Особое значение транспорта Na^+ . Около 80% от всего фильтрующегося вещества приходится на Na^+ и Cl^- . Поэтому поглощение NaCl играет во всех отделах преобладающую роль.

Коротко

Функции почек

Почки выполняют несколько различных функций:

- служат органом выведения из организма веществ, подлежащих удалению с мочой;
- контролируют объем и электролитный состав внеклеточного пространства, а также кислотно-щелочной баланс;
- влияют на кровяное давление и степень минерализации костей;
- способны к осуществлению глюконеогенеза;
- регулируют через эритропоэтин процесс эритропоэза.

Строение почек

Функции, выполняемые почками, распределяются между более чем миллионом **нефронов**, входящих в их состав. Различают кортикальные и юкстамедуллярные нефроны. Каждый нефрон включает:

- афферентные и эфферентные сосуды,
- клубочек,
- систему канальцев.

Система канальцев подразделяется на:

- проксимальные канальцы,
- петли Генле,
- дистальные канальцы,
- связующие отделы,
- собирательные трубочки.

Ежедневно в клубочках отфильтровывается и, следовательно, в дальнейшем обрабатывается почками около 150 л жидкости плазмы. Канальцы всасывают большую часть отфильтрованной жидкости обратно (реабсорбция). Кроме того, некоторые органические кислоты и основания могут, наоборот, в просвет канальцев секретироваться.

29.2. Почечное кровообращение и клубочковая фильтрация

Сосуды почек

! Стенки почечных сосудов, особенно *vasa afferentia* и *vasa efferentia*, имеют высокое гидродинамическое сопротивление, что в результате обеспечивает падение в них кровяного давления.

Сосудистая система почек. Кровь из почечной артерии (*a. renalis*) проходит сначала через междолевые артерии (*aa. interlobares*) к дуговым артериям (*aa. arcuatae*), от которых вертикально отходят междольковые артерии (*aa. interlobularis*) (рис. 29.1). Междольковые артерии разделяются на афферентные артериолы, которые подходят к клубочкам в виде многих параллельных сосудистых петель (рис. 29.2). Капиллярные петли открываются в *vasa efferentia*, которые, в свою очередь, имеют следующий порядок ветвления:

- *vasa efferentia*, обслуживающие поверхностно расположенные клубочки, распадаются на вторичные перитубулярные капилляры, образуя сосудистую сеть, оплетающую извитые канальцы в корковом веществе почки;
- *vasa efferentia*, обслуживающие более глубоко расположенные клубочки (юкстамедуллярные клубочки), продолжаются в *vasa recta*, которые погружаются в мозговое вещество почек, давая длинные капиллярные петли.

Vasa recta и перитубулярные капилляры в итоге впадают в междольковые вены (*vv. interlobularis*), из которых кровь поступает в дуговые вены (*vv. arcuatae*) и из них направляется через междолевые вены (*vv. interlobares*) в почечную вену (*v. renalis*). В почках, таким образом, две капиллярные сети (капилляры клубочков и перитубулярные капилляры, а кроме того, *vasa recta*) соединены последовательно.

Изменение давления в почечных сосудах. Характер изменения давления в отдельных участках сосудов почек показан на **рис. 29.4**: в аорте и почечной артерии (*a. renalis*) у здоровых людей не наблюдается значительного падения давления, так как гидродинамическое сопротивление различных участков этих сосудов очень низкое. Стенки *aa. interlobares* имеют уже более высокое сопротивление. Наибольшим сопротивлением, как правило, обладают стенки **афферентных артериол**, и именно в них происходит **наибольшее падение давления**.

Каждая афферентная артериола распадается на множество **параллельных капилляров**, идущих к клубочкам, которые ввиду своего параллельного соединения и короткой длины имеют очень низкое сопротивление. Таким образом, в капиллярах клубочков практически не происходит **никакого падения давления**. Капилляры клубочков продол-

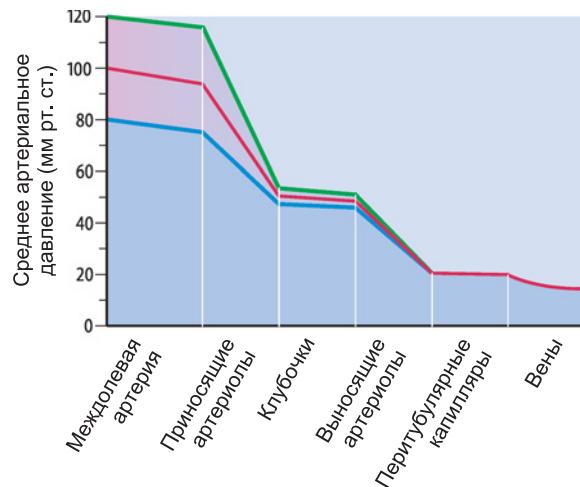


Рис. 29.4. Падение давления на различных участках сосудистой системы почек. Приведены средние (красный график), наибольшие (зеленый график) и наименьшие (синий график) значения

жаются в эфферентные артериолы, стенки которых оказывают значительное сопротивление потоку крови, что соответственно вызывает большое падение давления. Относительно высокое сопротивление в эфферентных артериолах поддерживает давление в капиллярах клубочков высоким, обеспечивая тем самым требуемое для нормальной скорости фильтрации фильтрационное давление (см. ниже).

Остальные участки сосудистой системы почек, такие как **перитубулярные капилляры и вены**, оказывают кровотоку низкое сопротивление.

Сопротивление *vasa recta*. Афферентные артериолы юкстамедуллярных нефронов, продолжающиеся в *vasa recta* обычно имеют, несмотря на их огромную длину, не очень высокое сопротивление, так как последовательные *vasa recta* соединены параллельно. Тем не менее поток крови, протекающий в *vasa recta*, подвергается различным неблагоприятным воздействиям. В частности, считается, что при **постишемической почечной недостаточности** (см. 29.1) поток крови в *vasa recta* замедляется вплоть до полной остановки циркуляции крови в прилегающих сосудах, в результате чего окружающие их клетки перестают в достаточной степени снабжаться кровью.

29.1. Шок почки

Причины. Одним из механизмов, которые поддерживают на должном уровне кровяное давление, например в случае серьезной кровопотери, служит сужение почечных сосудов симпатической нервной системой (разд. 28.11). В качестве побочного эффекта это может привести к ишемии почечной ткани, ишемической острой почечной недостаточности (шоку почки).

Последствия. Даже после восстановления должных показателей объема крови и артериального

давления (например, после проведения переливания крови) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) остается сильно сниженной и почки выделяют лишь немного мочи (олигурия) или не выделяют ее вовсе (анурия). Механизмы, из-за которых СКФ остается уменьшенной, до сих пор до конца не изучены. Полагают, что в условиях ишемии клетки канальцев секретируют аденоzin, который в почках, в отличие от прочих органов, вызывает эффект сильного сужения сосудов. Понижение СКФ позволяет в условиях ишемии клеткам канальцев избежать необходимости энергетически более невыгодной реабсорбции Na^+ .

Когда функционирование канальцев частично восстанавливается, восстанавливается и показатель СКФ. Тем не менее пропускная способность клеток канальцев нередко остается ограниченной в течение еще нескольких недель, что, несмотря на пониженную СКФ, приводит к чрезмерному выделению воды и электролитов (полиурическая фаза острой почечной недостаточности). Иногда функционирование почек полностью так и не приходит в норму, в этом случае возникает постоянная (хроническая) почечная недостаточность.

Поступление крови в почки и распределение кровотока

! Примерно 20% от объема сердечного выброса проходит через почки; в корковом веществе почек интенсивность кровообращения высокая, в мозговом веществе она довольно низкая.

Почечный кровоток. Обычно около 20% (что соответствует примерно 1 л/мин) от сердечного выброса направляется к почкам, хотя на обе почки вместе приходится только 0,4% от общего веса тела. В пересчете на единицу массы почки являются наиболее хорошо кровоснабжаемыми органами в теле человека.

Распределение кровотока. Ток крови в почках крайне неравномерно распределяется между корковым и мозговым веществом (табл. 29.1); практически **вся кровь** проходит через **располагающиеся в корковом веществе клубочки**. *Vasa recta* в мозговом веществе почек, на долю которого приходится одна треть от всего веса почки, получают менее 10% от объема общего почечного кровотока.

Относительно низкая интенсивность кровоснабжения мозгового вещества почек усугубляется тем, что *vasa recta* имеют форму ленты, что дополнительно затрудняет как снабжение мозгового вещества O_2 , так и удаление оттуда CO_2 и других продуктов метаболизма (разд. 29.4).

Регулирование кровотока в мозговом веществе почек. Некоторые медиаторы, такие как простагландин, ацетилхолин и брадикинин, способны усиливать кровообращение путем расширения

Таблица 29.1. Кровоснабжение почек и распределение крови внутри их (в общей сложности интенсивность кровоснабжения 300 г ткани почек составляет 1,2 л/мин)

	Доля от общей массы (%)	Доля от общего ППТ (%)
Корковое вещество	70	92,5
Наружное мозговое вещество	20	6,5
Внутреннее мозговое вещество	10	1
ППТ — почечный плазмоток		

сосудов (вазодилатации), и этот их эффект сильнее проявляется в мозговом веществе почек, чем в корковом. Кроме того, к расширению сосудов в мозговом веществе почек приводит падение общего артериального давления. За счет этого в норме недостаточное кровоснабжение клеток мозгового вещества почек, как правило, предотвращается. К расширению сосудов в мозговом веществе почек приводит также повышение давления в мочеточниках.

Избирательная проницаемость клубочкового фильтра

Клубочковый фильтр обладает избирательной проницаемостью, т. е. попадание в фильтрат большинства белков плазмы, как правило, предотвращается.

Избирательная проницаемость. Важным свойством клубочкового фильтра почек является его избирательная (селективная) проницаемость по отношению к различным компонентам плазмы (растворенным в ней веществам). С одной стороны, способность молекул проходить через клубочковый фильтр жестко ограничивается их размером. Молекулы с диаметром > 4 нм и молекулярной массой > 50 кДа проникать сквозь этот фильтр не способны (табл. 29.2). С другой стороны, существенную роль играет заряд молекулы (рис. 29.5): отрицательно заряженные молекулы отталкиваются так же отрицательно заряженными неподвижными компонентами мембран, образующих клубочковый фильтр, и проходят сквозь него значительно тяжелее, чем положительно заряженные молекулы. Так как большинство белков плазмы заряжено отрицательно, их фильтрация дополнительна затрудняется. При нейтрализации заряда на компонентах мембран наблюдается избыточное попадание белков плазмы в фильтрат (см. 29.2).



Рис. 29.5. Избирательная проницаемость клубочкового фильтра. Влияние электрического заряда и молекулярной массы молекулы на относительную способность ($C_{\text{декстрин}}/C_{\text{инулин}}$) данной молекулы проникать через клубочковый фильтр в почках у крыс

29.2. Протеинурия

Причины. В норме через клубочковый фильтр проникают очень немногие белки. Даже те белки, которые все же оказываются по другую сторону фильтра, в здоровом организме в значительной степени реабсорбируются в проксимальных канальцах и, следовательно, не выводятся из организма. При патологии повышенное попадание белков в фильтрат уже невозможно компенсировать. Кроме того, при ослабленной реабсорбции белков в канальцах они начинают кристаллизоваться.

- **Преренальная протеинурия** является результатом повышенной концентрации подвергающихся фильтрации белков в плазме, например гемоглобина при гемолизе и миоглобина при разрушении мышечных клеток. Развивающаяся опухоль продуцирующих антитела плазматических клеток иногда служит причиной образования больших количеств попадающих в фильтрат фрагментов антител («легких цепей»).
- **Клубочковая протеинурия** является результатом повреждения клубочкового фильтра. Если из-за воспаления клубочек (glomerulonefritis; см. введение) происходит нейтрализация отрицательного заряда неподвижных компонентов мембран клубочкового фильтра, избирательность проницаемости фильтра частично утрачивается и отрицательно заряженные белки плазмы могут легко попадать в фильтрат (рис. 29.5). В основном это происходит с альбумином, так как он имеет относительно небольшой размер и при нормальном функционировании клубочкового фильтра только сильный отрицательный заряд предохраняет его от попадания в фильтрат.
- **Канальцевая протеинурия** является следствием генетического дефекта или повреждения проксимальных канальцев. В результате не реабсорб-

Таблица 29.2. Отношения между молекулярным весом, молекулярным размером и фильтрацией клубочков

Вещество	Молекулярная масса (Да)	Молекулярный радиус (нм)	Размер молекулы (нм)	Проникающая способность ($C_{\text{фильтрат}}/C_{\text{плазма}}$)
Вода	18	0,10		1,0
Мочевина	60	0,16		1,0
Глюкоза	180	0,36		1,0
Тростниковый сахар	342	0,44		1,0
Инулин	5500	1,48		0,98
Миоглобин	17 000	1,95	$5,4 \times 0,8$	0,75
Овальбумин	43 500	2,85	$8,8 \times 0,2$	0,22
Гемоглобин	68 000	3,25	$5,4 \times 3,2$	0,03
Сывороточный альбумин	69 000	3,55	$15,0 \times 3,6$	<0,01

бируются и выводятся из организма те белки, которые проникают в фильтрат в норме. Количество выделяемых белков, однако, в этом случае мало по сравнению с клубочковой и преренальной протеинурией.

Последствия. Потеря белка при клубочковой протеинурии снижает концентрацию белка в плазме (гипопротеинемия), снижает онкотическое давление плазмы и, таким образом, способствует развитию отека. Вместе протеинурия, гипопротеинемия и отек составляют симптомы **нефротического синдрома**. Преобладание утечания в фильтрат альбумина и отставание от него относительно крупных липопротеидов способствует развитию гиперлипидемии. Кроме того, особенно в случае преренальной протеинурии, белки могут оказаться в просвете канальцев и повредить формирующие их клетки.

Потенциал Гиббса–Доннана. Удержание отрицательно заряженных белков приводит к избытку отрицательного заряда на той стороне клубочкового фильтра, к которой притекает кровь, что генерирует разность потенциалов через клубочковый фильтр, равную приблизительно 1,5 мВ (потенциал Гиббса–Доннана). Эта разность потенциалов ограничивает фильтрацию катионов и способствует фильтрации анионов. Следовательно, концентрации в фильтрате свободных одновалентных катионов примерно на 5% ниже, а отфильтрованных свободных одновалентных анионов примерно на 5% выше, чем в жидкости плазмы.

Комплексообразование с белками. Белки способны связывать кальций и различные органические вещества. Доля от общего количества вещества, связанного с белками, находится в равновесии с долей свободного, растворенного в жидкой фракции плазмы вещества. Таким образом, с увеличением концентрации свободного вещества увеличивается и концентрация вещества, связанного с белком. Особенно высока доля связанного с бел-

ками количества у веществ, плохо растворимых в водной фракции.

■■■ Такие **эндогенные вещества**, как неконьюгированные билирубины, стероидные гормоны и жирорастворимые витамины, находятся в значительной степени в связанном с белками плазмы состоянии. **Чужеродные вещества** (ксенобиотики), включая токсины и медикаменты, также находятся в частично связанном с белками состоянии. Их связывание с белками играет важную роль, особенно для выведения различных препаратов через почки. Фракции лекарственных средств, связанных с белками, не поддаются фильтрации.

Связывание с белками и секреция. Связывание с белками способствует выведению из организма веществ (например, лекарственного средства) в ходе канальцевой секреции. Благодаря канальцевой секреции (разд. 29.3) концентрация свободного растворенного лекарственного средства снижается. Из-за наличия равновесия соответствующие концентрации сдвигаются, и препарат отчасти освобождается от связи с белками. Вследствие этого он также может быть секретирован. Тем не менее связывающий белок препятствует секреции, так как образующее с ним связь лекарственное средство может освобождаться от связи с этим белком только тогда, когда концентрация лекарственного средства в свободном состоянии понижается до определенного порога. Уменьшение концентрации субстрата в свою очередь препятствует секреции. Таким образом, прочное связывание с белками, характерное для некоторых медикаментов, приводит к отсрочке выведения их через почки, даже если при этом происходит секреция.

Скорость клубочковой фильтрации

! Скорость клубочковой фильтрации является функцией коэффициента ультрафильтрации и эффективного фильтрационного давления; давление фильтрации зависит от артериального давления и сопротивления в афферентных и эффеरентных артериолах.

Объем образующегося в единицу времени фильтрата, или скорость клубочковой фильтрации, СКФ (*glomerular filtration rate, GFR*), является функцией

градиентов гидростатического и коллоидно-осмотического давлений по одну и другую сторону клубочкового фильтра.

Факторы, определяющие СКФ. Как правило, около 20% от жидкости плазмы, которая протекает через почки (почечный плазмок), фильтруется в клубочках. СКФ зависит от поверхности (F), гидравлической проводимости клубочкового фильтра (L_p) и эффективного фильтрационного давления ($P_{\text{эфф}}$):

$$\text{СКФ} = L_p \cdot F \cdot P_{\text{эфф}}$$

Гидравлическая проводимость и площадь фильтрации не являются независимыми величинами. Их произведение представляет собой коэффициент ультрафильтрации (K_f):

$$K_f = L_p \cdot F.$$

Эффективное давление фильтрации рассчитывается, в свою очередь, исходя из градиента гидростатического (Δp) и коллоидно-осмотического ($\Delta\pi$) давлений между капиллярами клубочка (p_k , π_k) и пространством внутри капсулы клубочка (p_g , π_g):

$$P_{\text{эфф}} = \Delta p - \Delta\pi = (p_k - p_g) - (\pi_k - \pi_g).$$

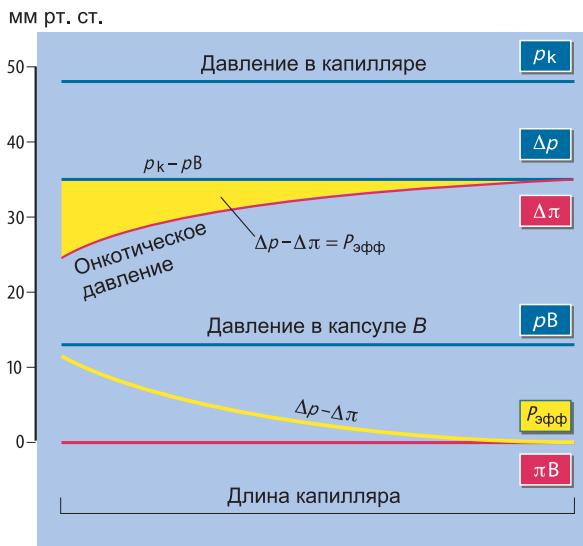


Рис. 29.6. Кривые давления на клубочковый фильтр. Изменение значений гидростатического (p) и онкотического (π) давления в клубочковых капиллярах (p_k , $\Delta\pi$) и пространстве капсул Боумана (p_B , π_B) в зависимости от длины петель капилляров клубочеков. Δp и $\Delta\pi$ – соответствующие градиенты давления между сторонами клубочкового фильтра. Так как π_B практически равно нулю, $\Delta\pi$ идентична онкотическому давлению в капиллярах. Градиент давления $\Delta p - \Delta\pi$ (желтая область или $P_{\text{эфф}} = \text{желтая кривая}$) является основной движущей силой для клубочковой фильтрации. Ближе к концу капиллярной петли он может дойти до нуля (равновесие фильтрации)

Значения p_k и p_g не могут быть определены в организме человека. Данные, полученные для других животных, позволяют судить о том, что значение p_k составляет примерно 50 мм рт. ст., а значение p_g – 15 мм рт. ст. (рис. 29.6). Значение π_k приближается к 25 мм рт. ст., а π_g пренебрежимо мало.

Фильтрационное давление является функцией **сопротивления** в афферентных и эффеरентных артериолах: увеличение сопротивления в афферентных артериолах снижает фильтрационное давление и скорость клубочковой фильтрации, увеличение сопротивления в эффеरентных артериолах повышает фильтрационное давление (рис. 29.7).

29.3. Гломерулонефрит

Серьезные нарушения работы клубочеков происходят в результате развития в них воспалительного процесса (гломерулонефрит; см. 29.2 и введение). Зачастую он вызывается комплексами антиген–антитело, которые попадают в клубочки из капилляров и могут вызвать воспалительную реакцию. Иммунная система тоже может проявить аутоиммунную реакцию непосредственно к компонентам базальной мембраны клубочеков. В итоге происходит повреждение клубочкового фильтра, сопровождающееся утратой им избирательности проницаемости из-за нейтрализации отрицательных зарядов на неподвижных компонентах его мембрани (см. 29.2), уменьшением коэффициента ультрафильтрации из-за уменьшения поверхности фильтрации и проницаемости фильтра для жидкости и увеличением сопротивления в сосудах за счет их сужения в клубочеках. Итогом всего этого служит выведение белков с мочой (протеинурия) и снижение почечного плазмоката и скорости клубочковой фильтрации. Ослабление интенсивности кровообращения в клубочеках способствует высвобождению ренина, а выброс ангиотензина способствует развитию гипертонии (см. 29.5).

■■■ Увеличение сопротивления в эффеरентных артериолах одновременно снижает интенсивность кровообращения в почках и тем самым ведет к уменьшению почечного плазмоката. Это означает, что в объеме фильтрующейся жидкости следует ожидать чрезмерного повышения коллоидно-осмотического давления. Повышение коллоидно-осмотического давление относительно быстро приводит к ограничению фильтрации. Таким образом, сужение эффеरентных артериол может, несмотря на повышение гидростатического давления в капиллярах клубочеков, привести к уменьшению скорости клубочковой фильтрации.

Достижение равновесия в процессе фильтрации. Коллоидно-осмотическое давление возникает из-за скопления по одну сторону фильтра не поддающихся фильтрации белков. Благодаря процессу фильтрации концентрация этих белков в крови повышается, а вместе с ней увеличивается π_k (рис. 29.6). В результате эффективное фильтраци-

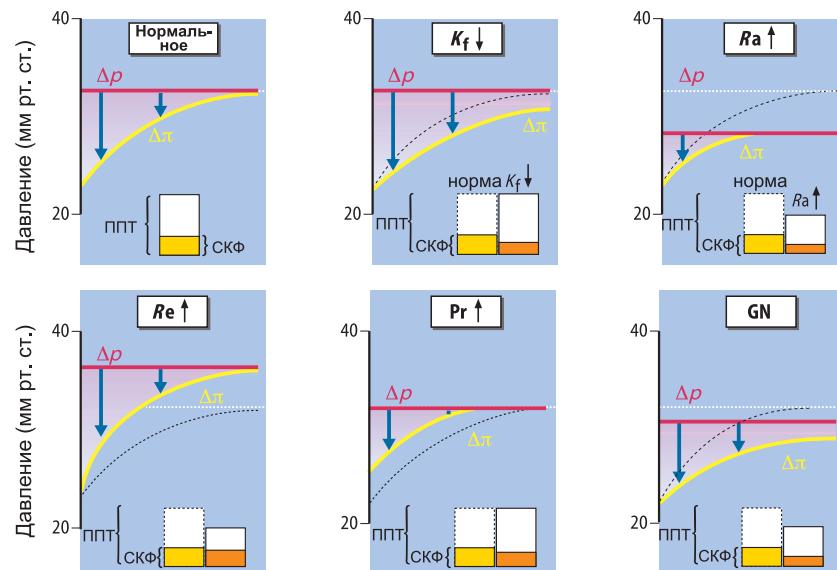


Рис. 29.7. Движущие силы клубочковой фильтрации при различных условиях. Градиенты гидростатического (Δp , красный цвет) и онкотического ($\Delta \pi$, желтый цвет) давлений по разные стороны мембранных клубочков (ось ординат) по отношению к длине капилляра (ось абсцисс), а также почечному плазмокотоку (ППТ) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Показаны последствия снижения коэффициента фильтрации (K_f), увеличения противления в афферентных (R_a) и эффеरентных (R_e) артериолах и повышенной концентрации белка (Pr). Показаны изменения в условиях воспалительного процесса в клубочках (GN) (см. 29.3). Для сравнения приведены нормативные значения Δp (черный цвет, сплошная линия), $\Delta \pi$ (черный цвет, прерывистая линия), а также из ППТ и СКФ (каждый левый столбец)

онное давление при движении крови по капилляру клубочка понижается и, как правило, ближе к концу петли капилляра доходит до нуля (равновесие фильтрации). Увеличение в процессе клубочковой фильтрации коллоидно-осмотического давления само собой способствует ее ограничению.

СКФ и почечный плазмокоток. Чем интенсивнее почечный плазмокоток, тем больший объем плазмы должен быть профильтрован в единицу времени для того, чтобы достичь равновесия фильтрации. До тех пор пока равновесие фильтрации не будет достигнуто (коэффициент ультрафильтрации остается высоким), СКФ останется пропорциональной интенсивности почечного плазмокотока.

Регулирование клубочковой фильтрации и циркуляции

! Интенсивность почечного кровотока и клубочковой фильтрации остается в целом постоянной при изменениях артериального давления; это свойство обеспечивается за счет авторегуляции.

Авторегуляция. Почки обладают способностью к авторегуляции — поддержанию даже при изменении системного артериального давления интенсивности кровообращения и фильтрации внутри себя на постоянном уровне. Как показано на **рис. 29.8**, почки в состоянии удерживать на этом постоянном

уровне интенсивность кровообращения и скорость клубочковой фильтрации при изменениях артериального давления в диапазоне от 80 мм рт. ст. до 180 мм рт. ст. Почки достигают постоянства своего кровообращения, отвечая на повышение артериального давления вазоконстрикцией, а на понижение артериального давления — вазодилатацией. При внезапных изменениях кровяного давления почке требуется всего несколько секунд для того, чтобы соответствующим образом отрегулировать сопротивление своей сосудистой системы.

Механизмы авторегуляции. Почечный кровоток автоматически регулируется в основном bla-

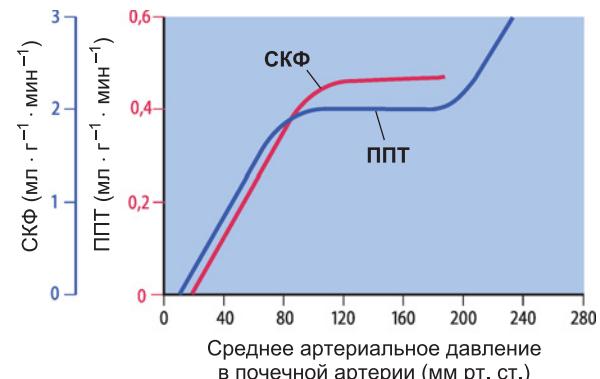


Рис. 29.8. Авторегуляция почечного плазмокотока (ППТ) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Приведены значения, полученные для собак

годаря соответствующим изменениям величины сопротивления афферентных артериол. При повышении артериального давления сопротивление в них возрастает. Вероятно, наиболее эффективное управление различными участками афферентных артериол обеспечивается за счет подключения к процессу авторегуляции множества механизмов. Процессам авторегуляции в почках способствует преимущественно взаимодействие трех механизмов.

- **Миогенная вазоконстрикция (эффект Остроумова–Бейлиса).** Как и ряд других сосудов, сосуды в почках реагируют на увеличение интрамурального давления (связанного с повышением артериального давления) миогенной констрикцией. Таким образом, величина гидродинамического сопротивления в них подстраивается к каждому значению артериального давления (а также трансмурального), повышая эффективность авторегуляции.
- **Простагландины.** Гипоперфузия почек, особенно их мозгового вещества, стимулирует выработку простагландинов, которые оказывают там сильный сосудорасширяющий эффект. Вазодилатация компенсирует уменьшение кровотока.
- **Канальцево-клубочковая обратная связь.** Увеличение скорости клубочковой фильтрации приводит к увеличению концентрации NaCl в фильтрате. Поскольку темпы реабсорбции NaCl в проксимальных канальцах и петлях Генле сохраняются на прежнем уровне, к *macula densa* в итоге поступает больше NaCl (рис. 29.1). Увеличение концентрации NaCl в *macula densa*, в свою очередь, стимулирует констрикцию афферентных артериол. Следствием этого является снижение скорости клубочковой фильтрации. Канальцево-клубочковая обратная связь не только обеспечивает авторегуляцию почечного кровотока, но и адаптирует скорость фильтрации к пропускной способности процессов транспорта в канальцах. Если эта пропускная способность оказывается ограниченной из-за повреждения почек, вслед за ней на основе канальцево-клубочковой обратной связи падает и скорость клубочковой фильтрации.

Гормональный контроль почечного кровообращения и скорости клубочковой фильтрации. На интенсивность почечного кровотока и клубочковой фильтрации влияют различные гормоны и медиаторы (табл. 29.3). Под действием медиаторов уровень, поддерживаемый за счет авторегуляции, может сместиться. Дофамин в низких концентрациях обладает вазодилатационным, а в высоких — вазоконстрикционным эффектом. Предсердный натрийуретический пептид (атриопептид) одновременно способствует расширению афферентных и сужению эффеरентных артериол.

Гиперфильтрация, вызванная избытком белка. При богатой белком диете в почках выраба-

тывается дофамин, из-за чего посредством дофаминовых рецепторов в афферентных артериолах уменьшается гидродинамическое сопротивление. В результате происходит гиперфильтрация, которая может привести к повреждению клубочек в долгосрочной перспективе.

Коротко

Почечное кровообращение и клубочковая фильтрация

Обычно около 20% от объема сердечного выброса направляется в почки, при этом интенсивность кровообращения в корковом веществе почек высокая, а в мозговом веществе довольно низкая.

Артериальное давление падает преимущественно при прохождении крови по афферентным и эффеरентным артериолам.

Клубочковый фильтр обладает **избирательной проницаемостью**, т. е. попадание в фильтрат отрицательно заряженных крупных белков плазмы обычно предотвращается. При воспалении клубочек (гломерулонефrite) избирательность проницаемости фильтра утрачивается.

Почечный кровоток и клубочковая фильтрация обладают **авторегуляцией**.

29.3. Процессы транспорта в проксимальных канальцах

Перенос Na^+ и HCO_3^- в проксимальных канальцах

! В проксимальных канальцах поглощается около двух третей отфильтровавшихся количеств воды и NaCl и 95% отфильтровавшегося карбоната.

Массовый характер транспорта в проксимальных канальцах. В проксимальных канальцах реабсорбируется большая часть отфильтровавшейся воды и растворенных в ней веществ (табл. 29.4). В целом можно утверждать, что в проксимальных канальцах не может устанавливаться высокий градиент концентраций из-за очень большой пропускной способности их стенок (см. ниже). Основные транспортные системы в проксимальных канальцах показаны на рис. 29.9. Общая характеристика транспортных процессов в эпителиальных клетках была представлена в гл. 3. Через внешнюю мембрану клеток проксимального канальца идет последовательный согласованный транспорт Na^+ . Движущей силой этих процессов переноса является резкий **электрохимический градиент Na^+** между внеклеточным и внутриклеточным пространствами. Он поддерживается при помощи Na^+/K^+ -АТФазы на базолатеральной мембране клетки, которая выкачивает Na^+ в обмен на K^+ из клетки. Накапливающиеся таким образом в клетке ионы K^+

выводятся частично через K^+ -каналы; так создается **отрицательный внутриклеточный потенциал на мембране**.

Реабсорбция бикарбоната. Количествоизенно наиболее значимым транспортным процессом, связанным с Na^+ , является работа **Na^+/H^+ -обменника** (антитортера), при которой H^+ накачивается в обмен на вывод ионов Na^+ из клетки. В просвете канальца ионы H^+ вступают в реакцию с отфильтров-

ванными количествами HCO_3^- , которая ведет к разложению угольной кислоты до CO_2 и воды. Эта реакция обычно протекает очень медленно, но ускоряется за счет встроенной во внешнюю клеточную мембрану **карбоангидразы IV**. Образующийся CO_2 диффундирует в клетку, где он (вместе с водой) при катализе карбоангидразой конвертируется обратно в H^+ и HCO_3^- . HCO_3^- переходит в межклеточное пространство благодаря

Таблица 29.3. Наиболее важные эффекты, оказываемые гормонами на функционирование почек

Гормон	Эффекты
Альдостерон ¹	Активация Na^+ - и K^+ -каналов, Na^+/K^+ -АТФазы, сбережение энергии в ДК и СТ
Кортизол ²	Увеличение СКФ, активация Na^+/H^+ -антитортеров и Na^+/HPO_4^{2-} -симпортеров в проксимальных канальцах и Na^+/K^+ -АТФазы в тПГ, ДК и СТ
Прогестерон	Антиминералокортикоидное действие
Гормоны щитовидной железы	Увеличение ППТ и СКФ, активация Na^+/K^+ -АТФазы, K^+ -каналов и Na^+/HPO_4^{2-} -симпортеров в ПК
Антидиуретический гормон	Активация аквапоринов и Na^+ -каналов в ДК и СТ и Cl^- -каналов и $Na^+/K^+/2Cl^-$ -сипортеров в тПГ
Атриопептин	Увеличение ППТ и СКФ, ингибирование Na^+/HPO_4^{2-} -симпортеров в ПК и реабсорбции Na^+ в СТ
Оуабайн	Ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы во всех отделах нефрона
Паратгормон	Ингибирование Na^+/HPO_4^{2-} -симпортеров и реабсорбции HCO_3^- , стимуляция Na^+/Ca^{2+} -антитортеров в ПК, стимуляция реабсорбции Ca^{2+} в ДК
Кальцитонин	Ингибирование Na^+/HPO_4^{2-} -симпортеров в ПК
Соматотропин	Стимуляция сопряженных с Na^+ процессов транспорта в ПК
Инсулин	Стимуляция Na^+/HPO_4^{2-} -симпортеров в ПК, стимуляция реабсорбции Na^+ и секреции K^+ в ДК
Глюкагон	Увеличение ППТ и СКФ, ингибирование реабсорбции Na^+ и Ca^{2+} в ПК
Ангиотензин	Уменьшение ППТ и СКФ, стимуляция Na^+/H^+ -антитортеров в ПК
Простагландин E ₂	Увеличение ППТ и СКФ, ингибирование реабсорбции Na^+ в тПГ и СТ
Тромбоксан	Уменьшение ППТ и СКФ
Лейкотриены	Уменьшение ППТ и СКФ
Аденозин	Уменьшение ППТ и СКФ
Брадикинин	Увеличение ППТ и СКФ, ингибирование реабсорбции Na^+ в тПГ и СТ
Адреналин (α)	Ингибирование высвобождения ренина, стимуляция реабсорбции Na^+ в ПК, ингибирование реабсорбции Na^+ в СТ
Адреналин (β)	Стимуляция секреции ренина, увеличение реабсорбции $NaCl$ в тПГ, ДК и СТ
Ацетилхолин	Увеличение ППТ
Дофамин	Увеличение ППТ и СКФ, ингибирование Na^+/HPO_4^{2-} -симпортеров в ПК
Гистамин	Увеличение ППТ и СКФ, ингибирование реабсорбции Na^+ в ПК
NO	Увеличение ППТ и СКФ
Эндотелин	Уменьшение ППТ и СКФ

¹ А также минералокортикоиды.

² И другие глюкокортикоиды.

ПК — проксимальный извитой каналец; тПГ — толстая часть восходящего колена петли Генле; ДК — дистальный извитой каналец; СТ — собирательная трубочка; ППТ — почечный плазмоток; СКФ — скорость клубочковой фильтрации

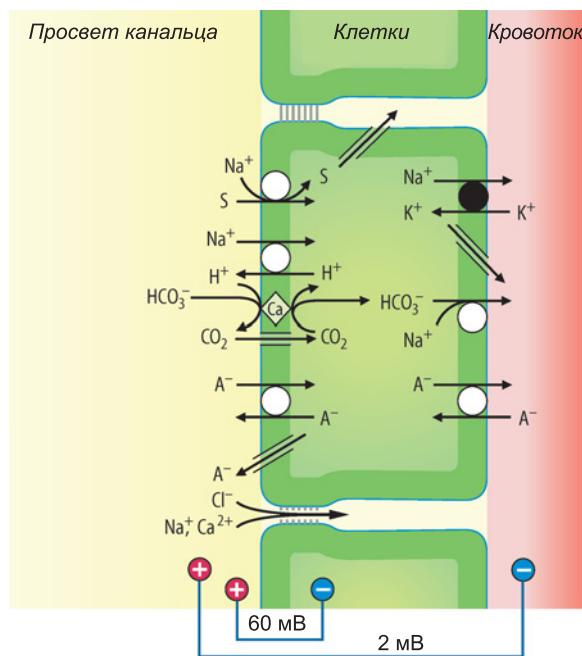


Рис. 29.9. Транспортные процессы в проксимальных канальцах. Са — карбоангидраза (существуют как внутриклеточные, так и внеклеточные формы фермента); S — субстрат (существует довольно много субстратов, симпортирующих с Na^+ , например глюкоза, галактоза, различные аминокислоты, лактат, фосфат, сульфат); А — анионы (Cl^- , HCO_3^- и анионы органических кислот). Процессы переноса органических катионов не показаны

$\text{Na}^+, \text{HCO}_3^-$ -симпорту. Движущей силой для этого вида транспорта является потенциал на клеточной мембране, поскольку перенос как HCO_3^- , так и Na^+ происходит против химического градиента концентрации в клетке. Приведенные механизмы вносят наибольший вклад в реабсорбцию HCO_3^- .

Сопряженный с Na^+ симпорт. К другим процессам транспорта, связанным с совместным с Na^+ переходом сквозь внешнюю мембрану, относятся реабсорбция **глюкозы**, **аминокислот**, **лактата**, других органических кислот, фосфата, сульфата и т. д. Накапливаемые таким образом в клетке субстраты покидают ее через различные пассивные процессы переноса в базолатеральной мембране (см. ниже).

Парацеллюлярный путь реабсорбции. Реабсорбция Na^+ , HCO_3^- , глюкозы и аминокислот происходит в значительной степени за счет изыскания из жидкости в канальцах этих осмотически активных веществ. Вода втекает через аквапориновые каналы в клеточной мембране и между плотными межклеточными контактами. Вместе с этим током поглощающейся воды захватываются и растворенные в ней вещества, такие как Na^+ или Cl^- (*solvent drag*, перенос вместе с растворителем).

Потенциал в просвете канальца. Сопряженные с Na^+ процессы транспорта выносят положи-

тельно заряженный Na^+ , за счет чего генерируют в просвете начала проксимального канальца относительный отрицательный потенциал. Во второй половине проксимальных канальцев большинство субстратов уже реабсорбируется, что вызывает его снижение. Концентрация в просвете канальца веществ, которые реабсорбируются сравнительно слабо либо вообще не реабсорбируются, немного увеличивается (рис. 29.10). Одним из таких веществ, повышающих свою концентрацию в просвете, является хлор. Увеличение концентрации Cl^- в просвете канальца способствует его диффузии из него. Диффузия Cl^- приводит к тому, что

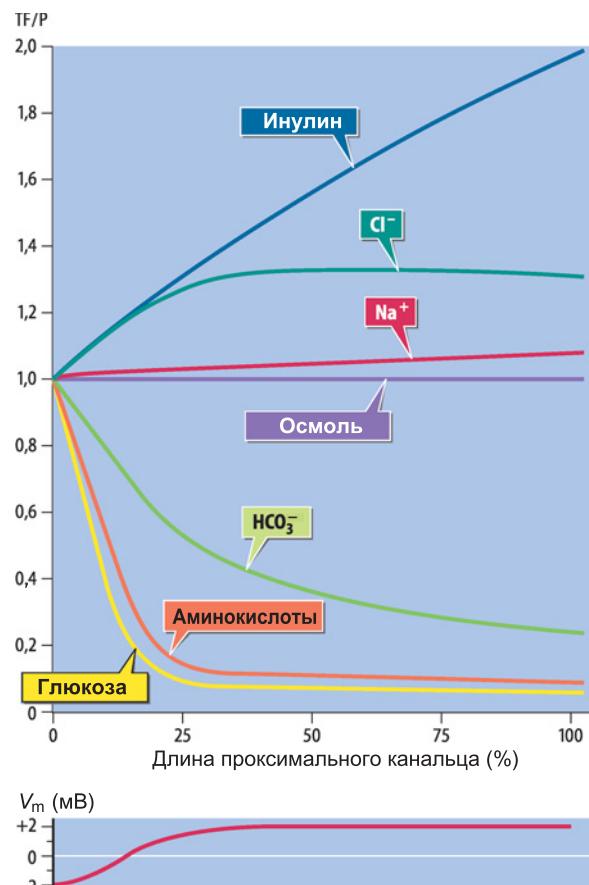


Рис. 29.10. Профили концентраций растворенных веществ и трансмембранный потенциал в проксимальном канальце. Концентрации веществ (вверху), растворенных в жидкости канальца (TF), приведены по отношению к их соответствующим концентрациям в плазме (P). Глюкоза и аминокислоты уже почти полностью реабсорбируются в самом начале проксимального канальца. Концентрация инулина как показатель реабсорбции воды постепенно возрастает до величины отношения, приблизительно равного 2,5. Реабсорбция Cl^- отстает от реабсорбции воды, и концентрация Cl^- становится выше, чем в плазме. Трансмембранный потенциал (V_m ; внизу) со стороны просвета канальца является относительно отрицательным в начале проксимального канальца, относительно положительным ближе к его концу. (По данным: Rector, 1983)

Таблица 29.4. Транспорт воды и растворенных в ней веществ в различных частях системы канальца. Интенсивность транспорта в % от отфильтрованных количеств вещества в каждом из отделов; приведены лишь типичные значения

Вещество	Реабсорбция или секреция, выделение (-)				Задействованные механизмы транспорта
	ПК	ПГ	ДК + СТ	Моча	
Вода	60	20	19	1*	Следование за осмотическим градиентом (диффузия)
Креатинин	0	0	0	100	Существенного транспорта не происходит
Натрий	60	30	10	0,5*	Активный транспорт, диффузия, <i>solvent drag</i>
Хлорид	55	35	9	1*	Диффузия, <i>solvent drag</i> , активный транспорт
Калий	60	25	-5	20*	Активный транспорт, диффузия, <i>solvent drag</i>
Бикарбонат	90	0	10	0,1*	Активный транспорт
Кальций	60	30	9	1	Активный транспорт, диффузия
Фосфат	70	10	0	20	Активный транспорт
Магний	30	60	0	10	Активный транспорт, диффузия
Глюкоза	99	1	0	0	Активный транспорт
Глицин, гистидин	90	5	0	5	Активный транспорт
Остальные аминокислоты	99	0	0	1	Активный транспорт
Мочевина	50	-60	60	50	Диффузия, <i>solvent drag</i> , активный транспорт (?)
Мочевая кислота	60	30	0	10	Активный транспорт, диффузия
Оксалат	-20	-10	0	130	Активный транспорт, диффузия

ПК — проксимальный извитой каналец, за исключением *pars recta*; ПГ — петля Генле, включая *pars recta* и толстый восходящий отдел; ДК + СТ — дистальный извитой каналец и собирающая трубочка; — секреция.

Значком * помечены концентрации тех веществ, чье содержание в моче подвержено сильным колебаниям.

ко второй половине проксимального канальца относительный потенциал в нем становится положительным. Этот потенциал перегоняет катионы, такие как Na^+ , K^+ и Ca^{2+} , через *плотные межклеточные контакты* из лumena. В целом до половины объема пассивной реабсорбции Na^+ в проксимальных канальцах приходится на *solvent drag* и перемещение под действием электрического потенциала. Увеличение концентрации кальция в плазме снижает проницаемость межклеточных контактов, уменьшая в результате парациеллюлярный транспорт.

Значение пассивной реабсорбции Na^+ . На $\text{Na}^+, \text{HCO}_3^-$ -симпорт (см. выше) и парациеллюлярный транспорт приходится большая часть пассивной, а также почти третья часть активной реабсорбции Na^+ . В то время как Na^+/K^+ -АТФаза расходует 1 молекулу АТФ для перекачки каждого из трех ионов Na^+ , в проксимальных канальцах может реабсорбироваться до 10 ионов Na^+ за каждую затраченную молекулу АТФ. Поскольку почки потребляют энергию в первую очередь для Na^+ -реабсорбции, подобная экономия на механизмах реабсорбции Na^+ имеет большое значение.

Процессы транспорта других электролитов в проксимальных канальцах

! В проксимальных канальцах фосфат, сульфат, Mg^{2+} и Ca^{2+} реабсорбируются, а NH_4^+ секретируется.

Фосфат. Фосфат попадает в клетку при помощи $3\text{Na}^+, \text{HPO}_4^{2-}$ -симпортера ($\text{NaP}_i\text{-Pa}$). Через униporter он отдается клеткой в кровоток. Как правило, около 70% отфильтровавшегося количества фосфата реабсорбируется в проксимальных канальцах.

SO_4^{2-} . Сульфат реабсорбируется в проксимальных канальцах $3\text{Na}^+, \text{SO}_4^{2-}$ -симпортером. Он покидает клетки проксимальных канальцев при помощи анионного обменника.

Синтез и секреция NH_4^+ . В проксимальных канальцах NH_4^+ синтезируется при дезаминации глутамина, который был получен клетками с помощью связанного с Na^+ транспорта из крови. NH_3 покидает клетку главным образом просто через внешнюю мембрану и связывается с H^+ в кислой среде просвета канальцев. Образовывающийся при дезаминации глутамина α -кетоглутарат используется в том числе для глюконеогенеза (разд. 29.7).

Mg²⁺. В проксимальных канальцах Mg²⁺ реабсорбируется лишь умеренно и поэтому его концентрация в просвете возрастает по направлению к концу проксимального канальца.

Ca²⁺. Кальций реабсорбируется в проксимальных канальцах в основном пассивным образом, переходя из просвета канальцев в клетки париетального люмбринко (см. ниже).

Гомеостатический базолатеральный транспорт H⁺ и Ca²⁺. Na⁺/Ca²⁺-антитортеры и Na⁺/H⁺-антитортеры в базолатеральной мемbrane клетки служат в первую очередь для регуляции внутриклеточных концентраций Ca²⁺ и H⁺.

Процессы транспорта углеводов в проксимальных канальцах

Глюкоза, галактоза и другие сахара всасываются обратно в проксимальных канальцах почти полностью.

Глюкоза. Моносахариды, такие как глюкоза и галактоза (но не фруктоза), реабсорбируются в проксимальных канальцах связанным с Na⁺ симпартом сквозь люминальную клеточную мембрану. Моносахариды покидают клетку через униporter (**GLUT2**) и не используются в дальнейшем для получения энергии.

Перенос глюкозы из полости канальца осуществляется по меньшей мере двумя различными транспортными процессами: при помощи переносчиков с несколько более низкой аффинностью, которые осуществляют сопряженный с ионами Na⁺ транспорт только глюкозы (**SGLT2**), и при помощи переносчиков с высоким сродством, которые осуществляют сопряженный с ионами Na⁺ транспорт глюкозы либо галактозы (**SGLT1**). SGLT2 особенно хорошо представлены на протяжении первой половины длины проксимальных канальцев, и реабсорбируют с относительно малыми затратами расходуемой на свою работу энергии большую часть отфильтровавшейся глюкозы, SGLT1 работают ближе к концу проксимальных канальцев, делая возможным продолжение (хотя и энергоемкое) реабсорбции глюкозы, даже когда она достигает минимальных концентраций в просвете канальца, благодаря своему высокому сродству, а также большой движущей силе. SGLT1 встречаются также в тонком кишечнике.

Почечный порог для глюкозы. Максимальная пропускная способность транспорта в почках обычно достигается при концентрации в плазме крови 10 ммоль/л (почечный порог; рис. 29.8). Ускорение фильтрации в клубочках не только увеличивает количество фильтрата, но и повышает — здесь нет уверенности в достоверности известных механизмов — реабсорбционную способность. В связи

с этим почечный порог в значительной степени зависит от скорости фильтрации. Напротив концентрация глюкозы в плазме держится на уровне 5 ммоль/л, таким образом почечный порог будет превышен лишь тогда, когда концентрация глюкозы в плазме удвоится.

Глюкозурия. При сахарном диабете концентрация глюкозы (разд. 21.4) в плазме может подняться выше почечного порога и после этого глюкоза начнет выводиться из организма (переполнение мочи глюкозой, **диабетическая глюкозурия**). Отмеченное засахаривание мочи дало название соответствующему заболеванию. Тем не менее уменьшение максимальной пропускной способности в канальцах тоже может служить источником глюкозурии (**почечная глюкозурия**).

Максимальная пропускная способность транспорта зачастую снижается во время **беременности**, реже причинами глюкозурии могут быть **генетические дефекты** или **повреждения эпителия канальцев** (табл. 29.5). Переносчики глюкозы могут быть затронуты прямо или косвенно. Косвенно их активность может ингибироваться в том числе из-за влияния Na⁺/K⁺-АТФазы (недостаток поступающей энергии) или увеличения внутриклеточной концентрации Na⁺ (деполяризация и ослабление движущей силы для связанного с Na⁺ транспорта глюкозы). При выходе из строя переносчиков глюкозы с низким сродством SGLT2 падает прежде всего пропускная способность транспорта (тип А), а при выходе из строя глюкозо-галактозных переносчиков с высоким сродством SGLT1 глюкоза начинает выводиться уже задолго до достижения максимальной пропускной способности транспорта (тип В).

Остальные сахара. Галактоза активно вторично всасывается посредством SGLT1, как и глюкоза (см. выше), а фруктоза реабсорбируется через пассивный униporter (GLUT5). Некоторые дисахариды расщепляются ферментами (мальтаза, трегалаза) на внешней мембране, а моносахариды уже могут быть реабсорбированы.

Процессы транспорта аминокислот, протеинов и мочевины в проксимальных канальцах

Мочевина реабсорбируется в проксимальных канальцах частично, а аминокислоты, пептиды и белки — почти полностью.

Аминокислоты. Большинство отфильтрованных аминокислот практически полностью реабсорбируется. Реабсорбция осуществляется с помощью нескольких параллельно работающих переносчиков аминокислот, расположенных на внешней клеточной мембране (рис. 29.11). За транспорт кислых аминокислот (глутамата и аспартата) и нейтральных аминокислот (например, аланина или фени-

Таблица 29.5. Генетически обусловленные дефекты процессов транспорта (в скобках указывается, в каком гене происходит мутация)

Заболевание	Расстройства в процессах транспорта	Основные проявления
Глюкоза-галактозная малабсорбция*	Снижение активности транспорта глюкозы (SGLT1)	Потеря глюкозы, осмотический диурез с обезвоживанием
Изолированная почечная глюкозурия	Снижение активности транспорта глюкозы (SGLT2?)	
Синдром Фанкони	Снижение реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфата, бикарбоната и т. д. из-за повреждения проксимальных канальцев	Остеомаляция, гипокалиемия, гиповолемия
Цистеинурия*	Снижение реабсорбции лизина, аргинина, орнитина и цистеина (tBAT и др.)	Камни в почках
Синдром Хартнупа*	Снижение реабсорбции нейтральных аминокислот	Поражение нервной системы, дефицит никотиновой кислоты
Иминоглицинурия	Снижение реабсорбции глицина, пролина, гидроксипролина	Нет симптомов
Семейная (лизинурическая) непереносимость белка*	Снижение реабсорбции основных белков (LAT)	Рвота, диарея
Синдром Лоу*	Снижение реабсорбции нейтральных и основных аминокислот	Имбэцильность, катаракта, ацидоз
Гипофосфатемический рахит*	Снижение реабсорбции фосфата (PHEX)	Витамин D-резистентный рахит
+ Гиперкальциурия	Снижение реабсорбции фосфата (NaPi-II?)	+ Гиперкальциурия, камни в почках
+ Канальцевая протеинурия	Уменьшение закисленности эндоцитозных везикул (CIC-5)	+ Протеинурия
Псевдогипопаратиреоз	Повышение реабсорбции фосфата из дефектного белка G	Гипокальциемия
Гиперкальциурия	Снижение активности Ca^{2+} -каналов (TRPV5) при повышении активности Ca^{2+} -рецепторов (CaSR)	Камни в почках из кальция
Гипокальциуриновая гиперкальциемия	Снижение активности Ca^{2+} -рецепторов	Гиперпаратиреоз
Проксимальный канальцевый ацидоз	Снижение активности карбоангидразы II	Ацидоз, гиперкалиемия
Дистальный канальцевый ацидоз	Снижение активности H^+ -АТФазы, $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменника	Ацидоз, гиперкалиемия, камни в почках, рахит, остеомаляция
Синдром Барттера	Снижение реабсорбции NaCl в дистальном прямом канале петли Генле (NKCC-2, ROMK, ClCKb/Barttin, CASR)	Гиповолемия, гипокалиемия, алкалоз, ренинизм, массивное увеличение простагландинов
Синдром Джительмана	Снижение транспорта NaCl в начале проксимальных канальцев (NCT)	Симптомы напоминают синдром Барттера, но проявляются гораздо слабее
Псевдогипоальдостеронизм	Снижение активности Na^+ -каналов (ENaC), рецепторов минералокортикоидов	Обезвоживание, гиперкалиемия, ацидоз
Синдром Лиддла	Повышение активности Na^+ -каналов (ENaC)	Гипертония, гипокалиемия
Несахарный (почечный) диабет	Снижение активности водных каналов (аквалорин 2), рецепторов АДГ	Гипертония, обезвоживание

* Сопровождается аналогичными расстройствами в кишечнике.

NKCC — $2\text{Na}^+,\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ -симпортер; NCT — NaCl -симпортер; ROMK — K^+ -канал; ClC-5 и ClCKb/Barttin — Cl^- -каналы; CaSR — Ca^{2+} -рецептор; PHEX — регулятор транспорта фосфата; NaPi-II — транспортер фосфата.

лаланина), а также пролина и таурина отвечают отдельные, сопряженные с Na^+ , переносчики. Основные аминокислоты (аргинин, лизин, орнитин) и серосодержащие аминокислоты (цистеин) реабсорбируются тем же переносчиком (rBAT), что и нейтральные аминокислоты. При насыщении транспортных систем аминокислот и превышении этого почечного порога можно говорить об аминоацидурии (переполнение мочи аминокислотами). Как и глюкозурия, аминоацидурия может тоже быть результатом расстройств процессов транспорта в почках (см. выше).

Пептиды и белки. Специфические ди- и трипептиды (в т. ч. карнитин) могут реабсорбироваться в почках.

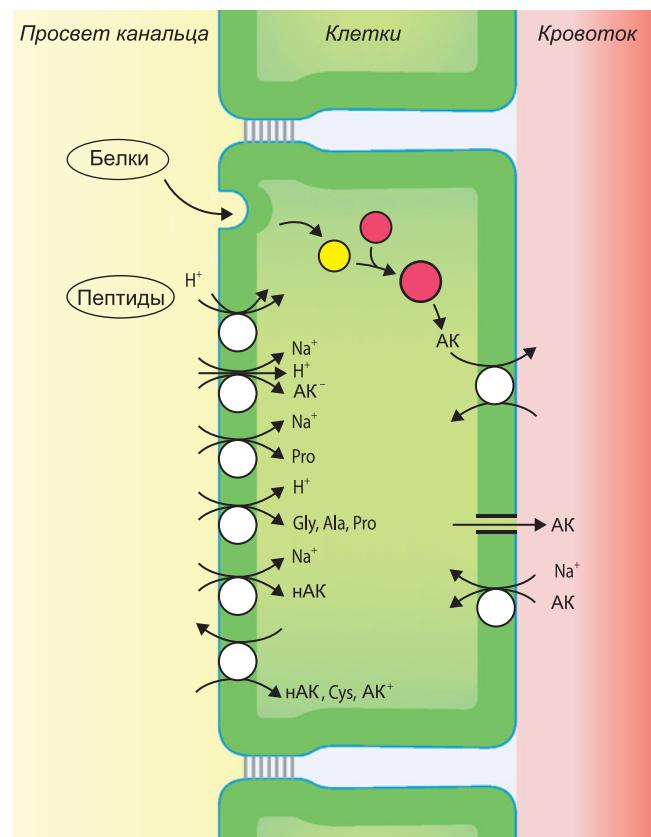


Рис. 29.11. Процессы транспорта аминокислот, протеинов и мочевины в проксимальных канальцах. Белки поглощаются в ходе эндоцитоза и расщепляются с помощью лизосом (обозначены красным цветом) путем слияния с ними белоксодержащих эндоцитозных везикул (обозначены желтым цветом). Пептиды реабсорбируются путем симпорта с H^+ . Кислые аминокислоты (AK^-) переносятся симпартом с Na^+ и H^+ , пролин (Pro) и многие другие нейтральные аминокислоты (нАК) реабсорбируются сопряженно с Na^+ , некоторые нейтральные аминокислоты, включая цистеин (Cys), и катионные аминокислоты (AK^+) могут быть получены клетками через обменники аминокислот. Обменники, унипортеры и сопряженные с Na^+ транспортеры обеспечивают выход аминокислот из клеток сквозь базолатеральную мембрану.

ваться в проксимальных канальцах сопряженными с Na^+ **пептидными симпортерами** (Pept1 и Pept2) (рис. 29.11). Кроме того, на луминальной мемbrane ферменты, пептиды и белки (в т. ч. гормоны пептидной природы) могут расщепляться (амино-пептидазами, эндопептидазами, γ -глутамилпептидазой). Образующиеся в результате этого аминокислоты затем реабсорбируются.

Белки, имеющие большую молекулярную массу, а также белки и пептиды, в структуре которых присутствуют дисульфидные мостики (например, инсулин, альбумин), усваиваются клетками проксимальных канальцев в ходе **эндоцитоза** (рис. 29.11). В белоксодержащие эндоцитозные везикулы закачиваются ионы H^+ (с помощью Na^+/H^+ -обменника и H^+ -АТФазы), что сразу ведет к закислению их лumen.

На заключительном этапе везикулы сливаются с лизосомами, где содержащиеся в них белки гидролизуются под действием лизосомных ферментов. Аминокислоты затем транспортируются специфичным для каждого их типа путем из везикул в цитозоль, а оттуда сквозь базолатеральную мембрану поступают в контактирующий с мембраной кровоток.

Обычно реабсорбция в проксимальных канальцах предотвращает любое сколько-нибудь значительное выделение белков (для альбумина — менее $< 30 \text{ мг/сут.}$), хотя клубочковый фильтр даже в норме не является полностью непроницаемым для белков и позволяет некоторым граммам белков плазмы крови проникать в фильтрат (особенно белкам с небольшой молекулярной массой, таким как лизоцим, α - и β -микроглобулин, а также альбумин).

При различных нарушениях работы клубочкового фильтра в почке (рис. 29.2, 29.3) в фильтрат попадают, однако, уже такие количества белков, которые канальцы, имеющие к этому весьма ограниченную способность, реабсорбировать уже не успевают, и белки начинают постепенно выводиться из организма.

Причиной **протеинурии** может быть и наличие дефекта в работе канальцев, который совсем ухудшает реабсорбцию в них, из-за чего они перестают справляться даже с теми количествами белков, которые отфильтровываются в норме (см. 29.2, табл. 29.5).

Мочевина. Мочевина хорошо проходит через эпителий проксимальных канальцев благодаря транспортным белкам. Соответственно чуть более половины отфильтрованной мочевины реабсорбируется в проксимальных канальцах. В мозговом веществе почек мочевина поступает в собирательные трубочки, а оттуда в тонкую часть петли Генле (рециркуляция мочевины; разд. 29.4.). Около половины отфильтрованной мочевины в конечном счете выводится из организма.

Процессы транспорта органических кислот и оснований в проксимальных канальцах

! Органические кислоты и основания в проксимальных канальцах реабсорбируются и секрециируются при помощи анионных обменников, унипортёров и сопряженных с Na^+ транспортных процессов.

Реабсорбция и секреция органических кислот. Некоторые органические кислоты (такие как лактат, цитрат, ацетат, ацетоацетат) реабсорбируются из просвета канальцев сквозь люминальную клеточную мембрану за счет сопряженных с Na^+ процессов транспорта. С другой стороны, те же сопряженные с Na^+ процессы транспорта позволяют клетке получать сквозь базолатеральную мембрану органические кислоты из крови. В клетке кислоты либо используются для **получения энергии** (особенно жирные кислоты), либо превращаются в глюкозу (лактат), или отдаются через анионные обменники в клеточной мембране в просвет канальца или кровь.

■■■ Дикарбоновые кислоты, получаемые клеткой посредством соответствующих дикарбоксилатных транспортёров, сопряженных с Na^+ , сопоставимы с другими доступными клетке органическими кислотами по уровню участия в получении энергии для метаболизма. α -Клетоглутарат (см. выше) также может быть рекрутирован для нужд метаболизма. Градиент дикарбоновых кислот и 2-оксоглутаратата по разные стороны клеточной мембранны обеспечивает его движущую силу для клеточного поглощения других органических кислот (**третичный активный транспорт**).

Накопленные в клетке кислоты выводятся в просвет канальца отчасти через анионные обменники или унипортёры в люминальной мембране. Этим же способом секрециируется парааминогиппуровая кислота (РАН), используемая для измерения интенсивности почечного кровотока (разд. 29.10.).

Мочевая кислота. Мочевая кислота, конечный продукт метаболизма пуринов, и **реабсорбируется, и секрециируется** через анионные обменники. В типичном случае реабсорбция значительно превалирует над секрецией. В организме человека в проксимальных канальцах обычно реабсорбируется до 90% отфильтрованной мочевой кислоты. Однако ее секреция тоже имеет место, особенно ближе к концу проксимального канальца. В конечном счете около 10% мочевой кислоты выводится из организма.

Усиление реабсорбции мочевой кислоты усиливает и реабсорбцию Na^+ и воды в проксимальных канальцах. Дефицит поваренной соли в организме приводит к стимуляции реабсорбции как натрия, так и мочевой кислоты в проксимальных канальцах и повышает концентрацию мочевой кислоты в плазме (гиперурикемия; см. 29.4).

29.4. Гиперурикемия и подагра

Причины. К гиперурикемии может привести повышенное образование мочевой кислоты, что вызвано чрезмерно богатой пуринами диетой (пуринов много прежде всего в блюдах из ливера и внутренних органов), массовым некрозом или апоптозом клеток (например, при раковой терапии) и в крайне редких случаях метаболическими расстройствами (например, синдром Леша–Нихана), при которых мочевая кислота синтезируется в чрезмерных количествах. Наиболее же распространенной причиной гиперурикемии служит ухудшение выделения мочевой кислоты в почках. Это происходит особенно тогда, когда в проксимальных канальцах увеличивается реабсорбция натрия. Например, при лечении гипертонии (см. 29.5) ингибирующими реабсорбцию Na^+ в дистальных канальцах мочегонными средствами; потеря солей вызывает автоматическое компенсаторное увеличение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах. Развитие гиперурикемии возникает как побочный эффект.

Последствия. Мочевая кислота обладает невысокой растворимостью и при гиперурикемии ($> 0,4$ ммоль/л) может кристаллизоваться прежде всего в суставах. Кристаллы мочевой кислоты затем приводят к чрезвычайно болезненному воспалению, которое в конечном итоге может стать причиной разрушения суставов (подагра). Мочевая кислота может, кроме того, кристаллизоваться также в почках и моче (разд. 29.6).

Оксалат. Формиат и анион дикарбоновой кислоты оксалат **секрециируются** анионными обменниками в проксимальных канальцах в обмен на Cl^- . При этом более 20% оксалата выводится после попадания в фильтрат почечных клубочков. Оксалат, как и мочевая кислота, **плохо растворим** и иногда кристаллизуется в моче (разд. 29.6).

Цитрат. Сопряженный с Na^+ переносчик цитрата способен к полной его реабсорбции. Однако активность переносчика имеет выраженную зависимость от pH, и выделение цитрата увеличивается **при алкалозе**. Так как цитрат образует с Ca^{2+} хорошо растворимые комплексы, он препятствует кристаллизации солей Ca^{2+} в моче (разд. 29.6). По всей видимости, ради этого организм готов «терпеть» некоторую потерю энергетически ценного цитрата при алкалозе.

Процессы транспорта органических оснований. Органические катионы (холин, ацетилхолин, адреналин, дофамин, гистамин, серотонин и т. д.) также могут реабсорбироваться и/или секрециироваться через **унипортёры и антипортёры**. Как правило, их секреция начинает преобладать по направлению к концу проксимального канальца, в результате чего катионы довольно эффективно выводятся. В практическом смысле переносчики катионов особенно важны для выведения фармакологических препаратов (см. ниже).

Процессы транспорта ксенобиотиков в проксимальных канальцах. Нефротоксины

! Важной функцией почек является выведение фармацевтических, ядовитых и других чуждых для организма веществ (ксенобиотиков).

Процессы транспорта поддающихся биотрансформации ксенобиотиков. Некоторые чужеродные вещества могут быть, главным образом в печени, преобразованы путем биотрансформации, так что становятся доступными для транспортных механизмов почек. Помимо других возможных химических реакций, к ним могут быть присоединены глюкуронат, глутатион, сульфат или ацетат, в результате чего они становятся опознаваемыми для транспортеров органических кислот и способными их переносить (см. выше).

В проксимальных канальцах имеют место многие различные процессы транспорта органических анионов и катионов, и их взаимодействие определяет секрецию или реабсорбцию чужеродных веществ. Нередко в этом задействованы Na^+ - и H^+ -симпортеры, антипортеры или унипортеры. Участвующие в выведении ксенобиотиков транспортные процессы могут иметь очень низкую специфичность по отношению к субстрату, что позволяет транспортировать совершенно разные вещества. Некоторые ксенобиотики разлагаются почками (разд. 29.6).

Нефротоксины. Иногда попадающие в клетки проксимальных канальцев чужеродные вещества достигают чрезвычайно высоких внутриклеточных концентраций. Если это ядовитые вещества (например, циклоспорин, цисплатин, тяжелые металлы), то клетки проксимальных канальцев оказываются более подверженными риску по сравнению с другими клетками организма.

Коротко

Процессы транспорта в проксимальных канальцах

В проксимальных канальцах имеется огромная пропускная способность транспортных процессов, однако там не может устанавливаться высокий градиент концентраций веществ. Клеточная концентрация Na^+ поддерживается на низком уровне при помощи Na^+/K^+ -АТФазы в базолатеральной мембране. Основные транспортные процессы в проксимальных канальцах также включают:

- Na^+/H^+ -антипорт;
- $\text{Na}^+, \text{3HCO}_3^-$ -симпорт;
- сопряженный с Na^+ симпорт глюкозы и галактозы, кислых аминокислот (глутамата, аспартата), нейтральных аминокислот (например, аланина, фенилаланина), пролина и таурина, органических кислот (например, лактата, некоторых ксенобиотиков), фосфата, сульфата;
- связанный с H^+ транспорт пептидов и некоторых ксенобиотиков;

- обмен клеток с окружающим пространством основными (аргинин, лизин, орнитин) и нейтральными аминокислотами, включая цистеин, а также органическими кислотами и основаниями (мочевой кислотой, оксалатом, некоторыми ксенобиотиками);

- транспорт через каналы и унипортеры (например, K^+ , фруктозы, ксенобиотиков).

Глюказурия или аминоацидурия возникают в случае достижения насыщения процессов транспорта при превышении концентрации соответствующих веществ в плазме крови почечного порога (например, при диабетической глюказурии) либо при ингибировании или расстройстве процессов переноса. Пептиды и белки могут быть расщеплены на люминальной мембране на поддающиеся реабсорбции аминокислоты или захвачены эндоцитозом и гидролизованы в лизосомах внутриклеточно.

29.4. Транспортные процессы в петле Генле и концентрирование мочи

Транспортные процессы в петлях Генле

! В петле Генле осуществляется в первую очередь концентрирование мочи; наиболее важный этап — реабсорбция NaCl в водонепроницаемом восходящем колене петли Генле — достигается в основном за счет $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -симпорта из просвета петли.

Нисходящее колено и тонкая часть восходящего колена петли Генле. Наиболее важной задачей петли Генле является создание гиперосмолярности в мозговом веществе почек, что служит необходимым условием для их способности к концентрированию мочи (см. ниже). Петля Генле представляет собой три совершенно отдельных сегмента нефrona: толстая часть нисходящего колена, затем тонкие части нисходящего и восходящего колена, затем толстая часть восходящего колена. Нисходящая толстая часть колена петли Генле является продолжением проксимального канальца и обладает транспортными системами (рис. 29.9). В тонких частях петли Генле практически не происходит активного транспорта. В этом сегменте катионы просачиваются в просвет петли между *плотными межклеточными контактами*, а Cl^- переходит туда по Cl^- -каналам — как в люминальной, так и в базолатеральной мембране клетки.

Толстая часть восходящего колена петли Генле. Наиболее важным отделом петли Генле является водонепроницаемая толстая часть восходящего колена (рис. 29.12): в этом сегменте в клетки переходит Na^+ путем $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -симпорта. Резкий электрохимический градиент для Na^+ способствует переносу K^+ и Cl^- в клетку. Попадающий таким об-

разом в клетки K^+ по большей части возвращается через K^+ -каналы (ROMK) обратно в просвет петли, захваченные ионы Cl^- покидают клетки преимущественно с помощью **Cl^- -каналов (ClCKb)** в их базолатеральной мембране. Na^+ в обмен на K^+ перекачивается из клеток благодаря Na^+/K^+ -АТФазе базолатеральной клеточной мембранны. Поглощенный таким образом K^+ покидает клетку частично через KCl-симпортер.

■■■ Выход из строя Na^+, K^+ , 2Cl^- -симпортеров, K^+ -каналов (ROMK) или Cl^- -каналов (ClCKb) приводит к значительным потерям соли и воды, что может быть проявлением опасных для жизни генетических дефектов, но с другой стороны, также может использоваться при некоторых видах терапии (разд. 29.5).

Потенциал в просвете петли. Возвращение в просвет K^+ и выход Cl^- из клеток через базолатеральную мембрану создает в просвете петли органа относительный положительный **трансэпителиальный потенциал** (рис. 29.12), благодаря которому катионы (Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) прогоняются через *плотные межклеточные контакты* из просвета. В дополнение к этим транспортным процессам в петле Генле может идти реабсорбция Na^+ с использованием Na^+/H^+ -обменников. Тем не менее в типичном случае в этом сегменте такой транспорт играет подчиненную роль в реабсорбции Na^+ .

Транспорт Mg^{2+} и Ca^{2+} . На петлю Генле приходится значительная доля реабсорбции Ca^{2+} и Mg^{2+} (табл. 29.4). Ингибирование реабсорбции Na^+ в этом сегменте, например петлевыми диуретиками (разд. 29.6), может привести к недостатку Mg^{2+} из-

за чрезмерного выведения его почками. В отличие от Na^+ и Ca^{2+} Mg^{2+} не может больше реабсорбироваться далее в дистальных канальцах.

Рецептор Ca^{2+} . Ca^{2+} -рецептор (Ca^{2+} -sensing receptor, CaSR) при увеличении концентрации Ca^{2+} активирует $\text{Na}^+,\text{K}^+,2\text{Cl}^-$ -симпортер, угнетая таким образом косвенно реабсорбцию Na^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} . Кроме того, остающаяся увеличенной концентрация Ca^{2+} , как и в проксимальных канальцах, приводит к снижению проницаемости межклеточных контактов, за счет чего уменьшаются объемы парациеллюлярного транспорта Ca^{2+} (и других электролитов).

Транспорт NH_4^+ в петле Генле. $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -симпортер может реабсорбировать NH_4^+ вместо K^+ . Реабсорбция NH_4^+ в толстой части петли Генле приводит к накоплению NH_4^+ . Так как собирательные трубочки проницаемы для $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$, высокая концентрация NH_4^+ в мозговом веществе почек гарантирует эффективное выведение NH_4^+ с мочой.

Механизмы концентрирования мочи

! Способность к концентрированию мочи избавляет организм от необходимости постоянно потреблять воду; концентрирование мочи происходит за счет достижения гиперосмолярности в мозговом веществе почек путем накопления электролитов и мочевины, вода изымается из собирательных трубочек.

Важность концентрирования мочи для организма. В зависимости от потребностей организма, почки способны выводить как высококонцентрированную (до 1200 мосмолей/л), так и сильно разбавленную (до 50 мосмолей/л) мочу. Благодаря этому организм адаптируется к уровню поступления в него жидкости в широком диапазоне. Концентрированность мочи оказывается результатом **реабсорбции воды в собирательных трубочках**. Вода следует по осмотическому градиенту в сторону мозгового вещества почек, обладающего высокой осмолярностью. Высокая осмолярность мозгового вещества почек создается при помощи процессов транспорта в коленях петли Генле. Таким образом, предел того, насколько концентрированная моча может быть получена в конечном счете, определяется осмолярностью мозгового вещества почек.

Транспорт электролитов в петле Генле. В восходящем колене петли Генле реабсорбируется NaCl, за которым не может последовать вода (**рис. 29.13**). Транспорт в восходящем колене петли Генле, таким образом, снижает осмолярность в просвете петли и увеличивает осмолярность в интерстициальном пространстве. Рост осмотического градиента в интерстициальной жидкости позволяет изымать из нисходящего колена петли Генле больше воды, чем осмотически активных растворенных в ней веществ, увеличивая осмолярность просвета петли по направлению к ее концу.

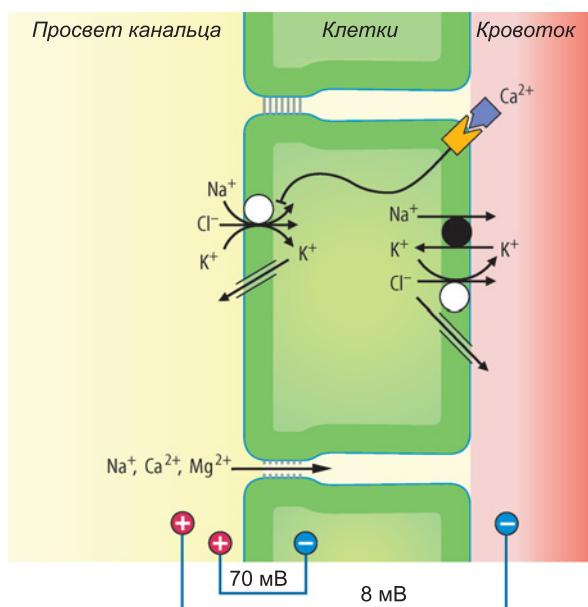


Рис. 29.12. Транспортные процессы в толстой части восходящего колена петли Генле. $\text{Na}^+,\text{K}^+,2\text{Cl}^-$ -симпортер может ингибиоваться Ca^{2+} -рецептором (показан желтым цветом)

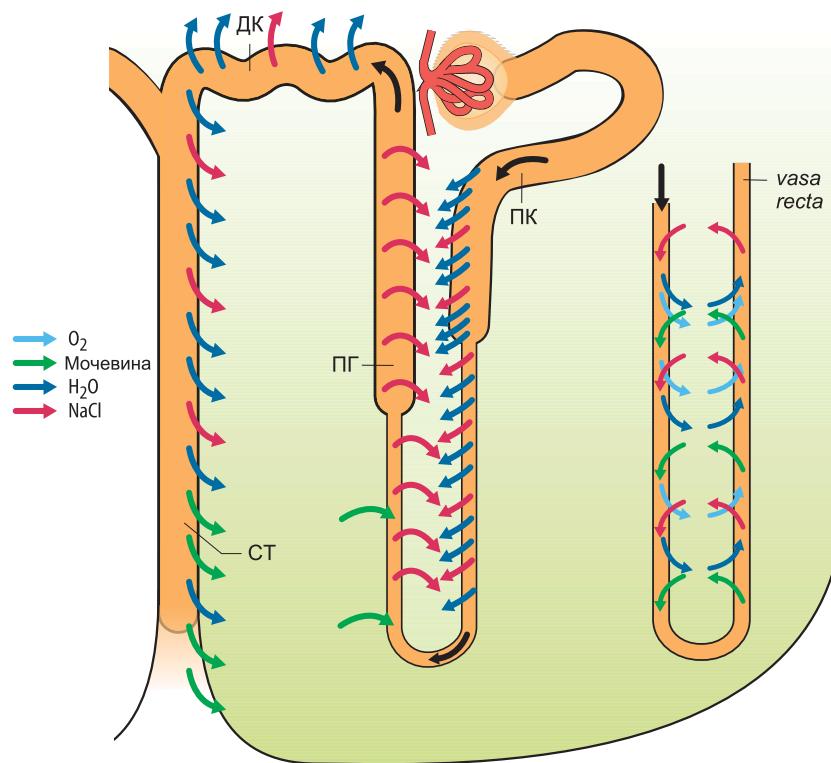


Рис. 29.13. Концентрирование мочи. Направление процессов транспорта поваренной соли (обозначено красным), мочевины (обозначена зеленым), воды (обозначено синим) и кислорода (обозначено светло-голубым) в нефронах и *vasa recta* показано стрелками; ПК — проксимальные канальцы; ПГ — петля Генле; ДК — дистальные канальцы; СТ — собирательная трубочка

В толстой части петли Генле реабсорбция NaCl активная и энергозависимая. **В тонкой части восходящего колена петли Генле** реабсорбция NaCl пассивная. Попавший в интерстициальную жидкость NaCl способствует изъятию воды из относительно непроницаемой для NaCl тонкой части восходящего колена петли Генле и, таким образом, обусловливает концентрирование жидкости в ее просвете.

Расположение канальцев в виде петли позволяет в четыре раза превысить осмолярность крови в завитке петли (**противоточная система**; рис. 29.13), что достигается без необходимости создания резких градиентов на отдельных эпителиях ее колен. При возврате в корковое вещество почек петля Генле отдает в интерстициальную жидкость не воду, а только растворенные в ней вещества, и осмолярность снова падает. В конце петли Генле жидкость в ее просвете даже гипотоническая. Таким образом, при движении по петле Генле жидкость в ее просвете теряет в общей сложности меньше воды, чем растворенных в ней веществ.

Вклад мочевины в концентрирование мочи. Толстая часть петель Генле, дистальные канальцы и кортикальные собирательные трубочки мало проницаемы для мочевины. Реабсорбция воды в дистальных канальцах и кортикальных собирательных трубочках увеличивает концентрацию мочевины

в их просветах, что приводит к резким градиентам мочевины между просветами и интерстициальным пространством.

Клетки **медуллярных собирательных трубочек** имеют **переносчики мочевины** и соответственно (в случае антидиуреза) обладают очень высокой проницаемостью для мочевины. Мочевина следует по химический градиенту из просвета медуллярной собирательной трубочки в интерстициальную жидкость мозгового вещества почек. Мозговое вещество почек способно **аккумулировать** в себе мочевину до концентраций в несколько сот ммоль/л (**рис. 29.14**). Мочевина в интерстициальном пространстве изымает воду из тонкой части восходящего колена петли Генле, увеличивая тем самым концентрацию NaCl в ее просвете. Так создается градиент NaCl между интерстициальным пространством и просветом петли Генле, служащий движущей силой для реабсорбции NaCl в тонкой части восходящего колена петли Генле. В этом выражается роль мочевины в концентрировании мочи.

Регуляция концентрирования мочи

! Предпосылкой для концентрирования мочи служит активация водных каналов в собирательных трубочках под действием антидиуретического гормона (АДГ).

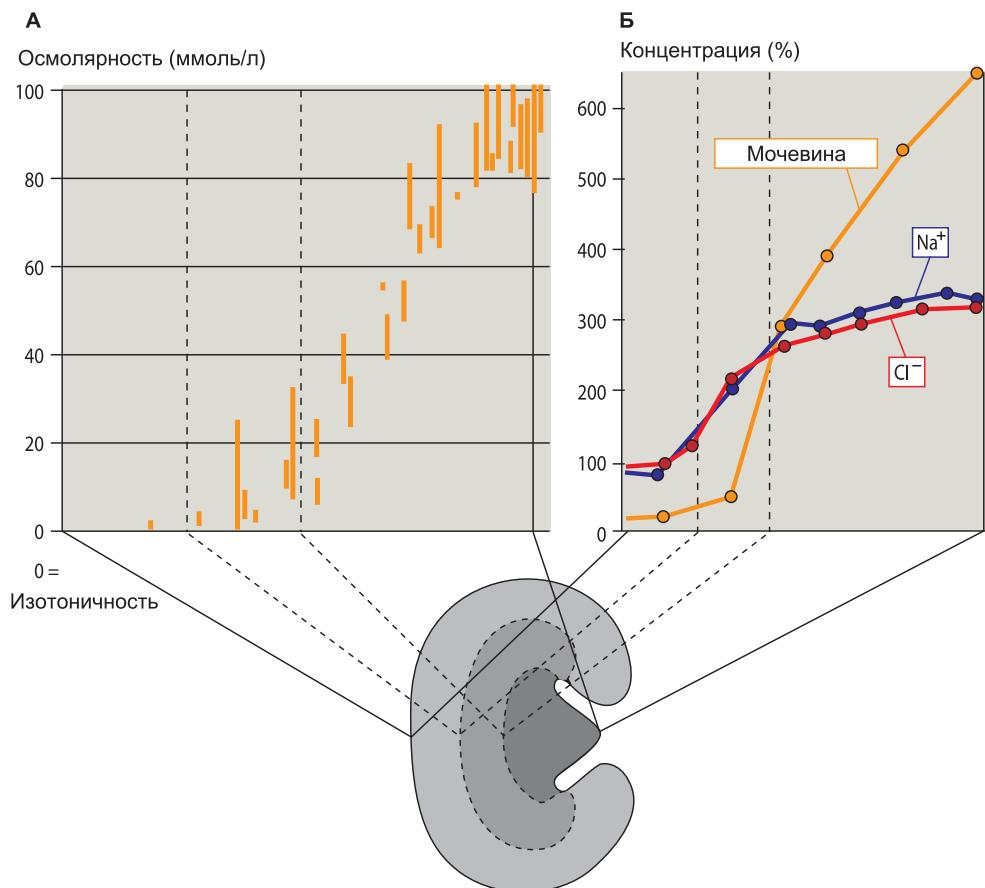


Рис. 29.14. Значение концентрации NaCl и мочевины в мозговом веществе почек. **А.** Оsmолярность тканей коркового вещества почек и внешней и внутренней зон мозгового вещества почек (приведены значения для крысы). Ткани коркового вещества изотоничны плазме крови (≈ 290 мосмоль/кг); максимально гипертоничен почечный сосочек ($=100\% \approx 1200$ мосмоль/кг). **Б.** Концентрация мочевины, натрия и хлора в срезах тканей коркового вещества почек и внешней и внутренней зон мозгового вещества почек при антидиурезе (приведены значения для собаки)

АДГ-зависимая реабсорбция воды. АДГ стимулирует (с помощью цАМФ) включение водных каналов (**аквапорин 2**) в люминальную мембрану клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек, увеличивая тем самым ее проницаемость для воды. Под влиянием АДГ вода, таким образом, может быть реабсорбирована по направлению осмотического градиента (**антидиурез**).

Гормон также стимулирует транспорт Na^+ в петле Генле и способствует активации транспортеров мочевины в медуллярных собирательных трубочках (см. выше).

Водный диурез. При недостатке гормона дистальные канальцы и собирательные трубочки остаются непроницаемыми для воды и, несмотря на высокую осмолярность в мозговом веществе почек, из организма выводится гипоосмолярная моча (водный диурез). Поэтому в общей сложности организм теряет больше воды (за счет так называемой свободной воды), чем требовалось бы для плазмоизотоничного выделения растворенных в ней веществ.

Кровоток в мозговом веществе почек

! Задачу кровоснабжения мозгового вещества почек осуществляют сосуды, организованные в виде петель; отличающееся выщелачивание предотвращается, но одновременно влияет на снабжение клеток мозгового вещества почки.

Механизм противотока в *vasa recta*. Гиперосмолярность мозгового вещества почек очень быстро бы уменьшалась и сходила на нет, если бы мозговое вещество кровоснабжалось обычным образом. Однако расположение *vasa recta* в виде длинных петель предотвращает быстрое вымывание оттуда хлорида натрия и мочевины. Нисходящее колено *vasa recta*, в самом деле, вбирает в себя NaCl и мочевину из интерстициального пространства и восходящего колена *vasa recta* (рис. 29.13) в соответствии с химическими градиентами, и, таким образом, на изгибе петли достигается столь же высокая осмолярность, как в интерстициальной жидкости. В восходящем колене *vasa recta* NaCl и мочевина покидают кровь

снова, так что в итоге сосуды перенимают только небольшую часть гиперосмолярности мозгового вещества, и в конце *vasa recta* осмолярность крови повышена лишь немного.

Недостаток питательных веществ в мозговом веществе почек. Расположение *vasa recta* петлями очевидно затрудняет отдачу веществ, таких как глюкоза и O_2 , а также удаление продуктов метаболизма, таких как CO_2 и лактат. Например, из оксигенированных эритроцитов нисходящего колена *vasa recta* изымается O_2 дезоксигенированными эритроцитами восходящего колена *vasa recta*, и в результате они обедняются O_2 еще до того, как достигнут тканей мозгового вещества почек. Таким образом, система противотока ведет к недостатку всего того, что в мозговом веществе почек потребляется, и накоплению всего того, что там производится. По этой причине затратные для метаболизма энергоемкие процессы транспорта в расположенной более глубоко тонкой части петли Генле уже невозможны и концентрирование мочи должно осуществляться путем пассивной диффузии Cl^- и мочевины (см. выше).

Нарушение механизмов концентрирования мочи

! К нарушениям концентрирования мочи ведут нарушения процессов транспорта в канальцах, нехватка мочевины и выщелачивание мозгового вещества почек.

Причины расстройства механизмов концентрирования мочи. Процесс концентрирования мочи может быть затруднен, если не будет достигнута гиперосмолярность в мозговом веществе почек или если в результате пониженной проницаемости для воды собираемых трубочек не произойдет выравнивания по осмосу между жидкостью в просвете трубочек и интерстициальным пространством. Осмолярность значительно снижается при нарушении реабсорбции $NaCl$ в толстой части петли Генле. Помимо этого, гиперосмолярность мозгового вещества может быть сниженной по ряду причин:

- **Петлевые диуретики, генетические дефекты:** петлевые диуретики непосредственно ингибируют $Na^+, K^+, 2Cl^-$ -симпортер. Кроме того, генетические дефекты переносчиков, K^+ -каналов (ROMK) или Cl^- -каналов (ClCKb/Barttin) или их повреждение токсинами влияют на реабсорбцию $NaCl$ в толстой и/или тонкой частях петли Генле (разд. 29.6.).
- **Дефицит калия:** при недостаточной внутриклеточной концентрации K^+ K^+ -каналы, обращенные в просвет, закрываются, концентрация K^+ в них уменьшается, это замедляет активность $Na^+, K^+, 2Cl^-$ -симпортера, и реабсорбция $NaCl$ падает.

■ **Гиперкальциемия:** высокие внеклеточные концентрации Ca^{2+} вызывают смыкание плотных контактов, уменьшая их проницаемость и тем самым препятствуя парацеллюлярной реабсорбции Na^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} . Кроме того, высокая внеклеточная концентрация Ca^{2+} активирует рецепторы Ca^{2+} в клеточной мемbrane, которые оказывают ингибирующее влияние на процессы реабсорбции в толстой части петли Генле (рис. 29.12). Повышение чувствительности рецепторов по генетическим причинам может привести к утрате почками нормальной способности к концентрированию мочи даже при нормальной концентрации Ca^{2+} .

■ **Недостаток белка:** осмолярность в мозговом веществе почек снижается даже из-за диеты с низким содержанием белка, так как это уменьшает количество доступной мочевины.

■ **Воспаления почек:** наличие процессов воспаления в мозговом веществе почек (пиелонефрит, интерстициальный нефрит) стимулирует выброс медиаторов воспаления с последующей дилатацией *vasa recta*. В результате вещества, создающие гиперосмолярность в мозговом веществе почек, из него вымываются.

■ **Повышение артериального давления:** мозговое вещество почек имеет низкую способность к авторегуляции в ответ на повышенное кровяное давление, и увеличение интенсивности кровотока также приводит к вымыванию из него создающих гиперосмолярность веществ (прессорный диурез).

■ **Оsmотический диурез:** если отфильтрованные осмотически активные вещества частично и совсем не реабсорбируются, то страдает и реабсорбция жидкости, особенно в нисходящем колене петли Генле, из-за чего нарушается противоточный механизм. В итоге возникает осмотический диурез, происходит выделение большого количества изотонической мочи из организма.

■ **Несахарный диурез:** при снижении проницаемости почечного эпителия для воды при дефиците АДГ (центральный несахарный диурез) или нечувствительности почечного эпителия к АДГ (почечный несахарный диурез) (см. 30.1) из организма может выводиться в сутки до 20 л гипотонической мочи.

Коротко

Транспортные процессы в петле Генле и концентрирование мочи

Почки способны выделять как высококонцентрированную (1200 мосмоль/л), так и сильно разбавленную (до 50 мосмоль/л) мочу. Существуют факторы, поддерживающие высокую осмолярность мозгового вещества почек а следовательно, и **концентрирование мочи**:

Очень важным этапом является **реабсорбция NaCl** в толстой части петли Генле, за которым не может последовать H_2O . $NaCl$ выводится из раствора в нисходящей части петли Генле и увеличивается осмотическое давление по направлению к изгибу петли. Благодаря организации в виде петли в мозговом веществе почек действует **система противотока**, что приводит к созданию высокой осмолярности, хотя эпителиальные клетки способны поддерживать на мембранах лишь умеренный хемиосмотический градиент. Повышению осмолярности в мозговом веществе почек способствует **мочевина**, которая переходит в интерстициальное пространство мозгового вещества из медуллярных собирательных канальцев.

Высокая осмолярность в мозговом веществе почек создает осмотический градиент для реабсорбции воды через **водные каналы**, которые встраиваются в люминальную мембрану в дистальных канальцах и собирающих трубочках под влиянием антидиуретического гормона.

Организация ***vasa recta*** в виде петель предотвращает «вымывание» высокой осмолярности, однако приводит к затруднению обмена метаболитами между мозговым веществом почек с кровотоком.

Нарушение механизмов концентрирования мочи

Способность почек к концентрированию мочи может быть ограничена:

- ингибированием $Na^+, K^+, 2Cl^-$ -симпортера в толстой части петли Генле (петлевыми диуретиками),
- дефицитом калия,
- гиперкальциемией,
- осмотическим диурезом,
- недостатком мочевины (при диете с низким содержанием белка),
- увеличением интенсивности кровотока по *vasa recta* (при воспалении почек, повышении артериального давления),
- дефицитом АДГ или его недостаточной эффективностью.

ния реабсорбции в дистальной части нефрона лишь в незначительной степени.

Отделы, входящие в дистальную часть нефронов. Дистальная часть нефрона состоит из нескольких очень разнородных сегментов — дистальных извитых канальцах, связующего отдела и собираемых трубочек. В дистальных извитых канальцах преобладает реабсорбция $NaCl$ и Ca^{2+} через клетки их начала, а в связующем отделе и собираемых трубочках преобладают реабсорбция $NaCl$ и секреция K^+ светлыми клетками. На всем протяжении дистальной части нефрона происходит секреция H^+ или $NaCO_3^-$ темными клетками (см. ниже).

Транспортные процессы в дистальной части нефрона

! В дистальной части нефрона могут реабсорбироваться Na^+ и Ca^{2+} , а также секретироваться H^+ и K^+ в соответствии с текущими нуждами организма.

Реабсорбция Na^+ в клетках начала дистальных канальцев. Большинство клеток в начале дистальных канальца занимаются реабсорбцией Na^+ главным образом при помощи **$NaCl$ -симпортеров** (рис. 29.15). Cl^- покидает клетки через KCl -симпортеры в базолатеральной мембране, а возможно, и в люминальной. Na^+ выводится из клетки с помощью Na^+/K^+ -АТФазы, а накапливающийся K^+ покидает клетку частично по K^+ -каналам.

Реабсорбция Ca^{2+} в клетках начала дистальных канальцев. Для определения объемов выделения Ca^{2+} уровень его реабсорбции в дистальных извитых канальцах имеет решающее значение. Здесь Ca^{2+} поглощается клетками канальца через специфические **Ca^{2+} -каналы** (TRPV5) в их люминальной мембране, а затем переходят в кровоток

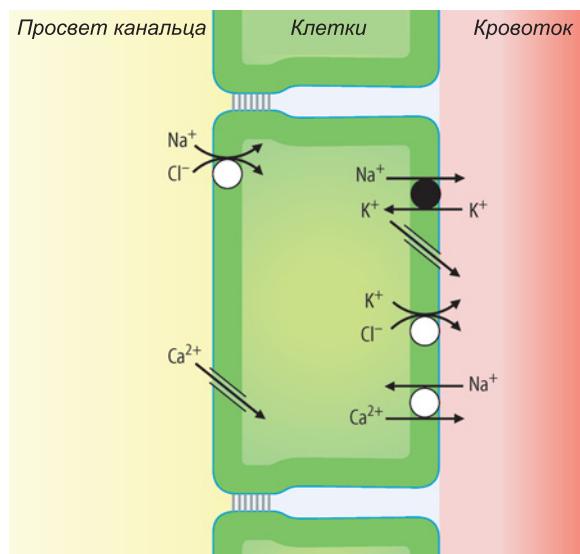


Рис. 29.15. Транспортные процессы через клетки дистальных канальцев

29.5. Транспортные процессы в дистальной части нефрона

Тонкая регуляция состава мочи

! В дистальных канальцах и собирающих трубочках осуществляется тонкая регуляция состава мочи.

Функции дистальной части нефрона. Дистальная часть нефрона (дистальные извитые канальцы и собирающие трубочки) отвечает за формирование окончательного состава мочи. Здесь могут проходить процессы транспорта благодаря наличию резких градиентов, но пропускная способность их небольшая. Снижение пропускной способности транспорта в проксимальных канальцах и петлях Генле может быть компенсировано за счет увеличе-

сквозь базолатеральную мембрану прежде всего через **$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменники** (рис. 29.15). В клетках с Ca^{2+} связывается **кальбиндин**, белок, ускоряющий процесс внутриклеточного транспорта Ca^{2+} от люминальной мембранны к базолатеральной. Связывание Ca^{2+} с кальбиндином компенсирует возможное увеличение концентрации Ca^{2+} возле люминальной мембранны и повышает доступность Ca^{2+} для транспорта наружу на базолатеральной мембране.

Светлые клетки. Концы дистальных канальцев и собираательных трубочек выполнены преимущественно светлыми (главными) клетками, характеризующимися наличием **Na^+ -каналов** (ENaC) и **K^+ -каналов** (ROMK) в люминальной мемbrane (рис. 29.16). Входящий в клетки Na^+ вновь выкачивается из них через **Na^+/K^+ -АТФазы** в базолатеральной мембране. Клетки, таким образом, реабсорбируют Na^+ в обмен на K^+ , т. е. усиление реабсорбции Na^+ в дистальной части нефрона, как правило, автоматически влечет за собой повышение секреции K^+ и дальнейшее его выделение.

Темные клетки. Между светлыми клетками в дистальной части нефрона встречаются темные клетки, занимающиеся секрецией либо H^+ (тип А), либо HCO_3^- (тип B): в темных клетках типа A секреция

H^+ осуществляется **H^+ -АТФазами** или (при недостатке K^+) – **H^+/K^+ -АТФазами** (рис. 29.16.). Образующийся в клетках HCO_3^- покидает их по **$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменникам** в базолатеральной мембране. Накапливаемый Cl^- также покидает клетки через **Cl^- -каналы** в базолатеральной мембране. Секреция HCO_3^- в темных клетках типа B в основном осуществляется при помощи $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменников на люминальной мемbrane и Cl^- каналов и H^+ -АТФаз на базолатеральной мембране. $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменники и Cl^- -каналы на обеих частях клеточной мембранны предоставляют возможность реабсорбции Cl^- темными клетками. Предполагается, что Cl^- способен просачиваться в просвет канальцев парациеллюлярно.

Потенциал в просвете трубочек. Реабсорбция Na^+ через Na^+ -каналы создает относительный отрицательный трансэпителиальный потенциал в просвете канальцев, которой служит движущей силой для переноса в просвет канальцев K^+ по K^+ -каналам и переноса Cl^- по Cl^- -каналам из просвета. Из-за этого относительного отрицательного потенциала секреция K^+ и реабсорбция Cl^- могут быть увеличены путем стимуляции Na^+ -каналов и уменьшены секрецией ионов водорода H^+ -АТФазами.

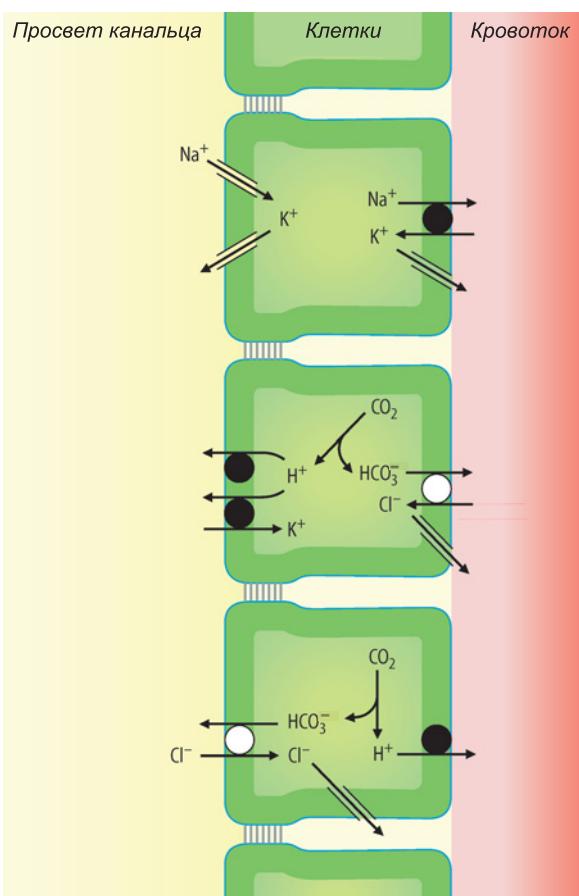


Рис. 29.16. Транспортные процессы через клетки собираательных трубочек. Сверху: светлые (главные) клетки; посередине: темные клетки типа А; внизу: темные клетки типа В

Коротко

Транспортные процессы в дистальной части нефрона
Дистальные канальцы, связующий отдел и собирательные трубочки позволяют осуществлять **тонкую регуляцию состава мочи**:

- Реабсорбция Na^+ происходит через NaCl -симпортеры и Na^+ -каналы в светлых клетках дистальных извитых канальцев и собираательных трубочек.
- Для определения **общего объема выделения K^+** имеет серьезное значение его секреция в дистальных канальцах, прежде всего она увеличивается в связи с усилением реабсорбции Na^+ в этом сегменте.
- Для определения **общего объема выделения Ca^{2+}** имеет серьезное значение его реабсорбция в толстой части петли Генле и начале дистальных канальцев.
- Ионы H^+ в дистальной части нефрона секретируются через H^+ -АТФазы и H^+/K^+ -АТФазы, а **бикарбонат** через $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменники.

29.6. Нарушение процессов транспорта, влияние диуретиков, уролитиаз

Нарушение процессов транспорта

! Повышение или (что чаще) понижение интенсивности процессов транспорта данного вещества в почках приводит к ненормальному уровню его выделения.

Причины. На процессы транспорта могут влиять генетические дефекты или повреждения почек (например, отравление тяжелыми металлами) (табл. 29.5). Генетически обусловленные нарушения транспорта довольно редки. Тем не менее они демонстрируют значимость той роли, которую процессы транспорта в почках играют для организма.

Последствия. Изменения значений концентраций веществ в плазме крови или увеличение концентрированности мочи могут быть следствием негативных побочных эффектов:

- нарушения реабсорбции HCO_3^- в проксимальных канальцах или секреции H^+ в дистальных канальцах вызывают соответственно в проксимальных или дистальных канальцах **ацидоз**;
- увеличение активности эпителиального Na^+ -канала приводит к повышению артериального давления из-за избытка соли в крови (**синдром Лидда**);
- генетические дефекты, связанные с нарушением реабсорбции поваренной соли в петле Генле (**синдром Бартера**) или в дистальных извитых канальцах (**синдром Джительмана**) приводят к чрезмерному выведению ее из организма;
- при **почечном сахарном диабете** аффинность транспортеров глюкозы или их максимальная пропускная способность уменьшаются.

Различные нарушения транспорта могут ухудшать **реабсорбцию аминокислот**. Помимо того, что это приводит к потери организмом биохимических субстратов, повышенная концентрация аминокислот в моче может обуславливать патологические эффекты. В частности, увеличение выделения пло-

хо растворимых веществ приводит к **мочекаменной болезни** (см. ниже).

Генетические дефекты транспорта часто затрагивают одновременно **несколько органов**, например, почки и кишечник. Клинические проявления, как правило, вызваны падением функциональности обоих органов.

Диуретики

! Диуретики могут применяться для увеличения объемов выделения воды и электролитов. Это достигается путем прямого или косвенного ингибирования транспортных процессов в почках, связанных с диурезом (диуретики) или натрийурезом (салуретики).

На каждый важный процесс транспорта Na^+ в различных сегментах нефрона может быть подобран подавляющий его специфический диуретик. В **табл. 29.6** представлены наиболее значимые группы диуретиков, на **рис. 29.17** показаны участки действия различных диуретиков.

Проксимальные диуретики. Реабсорбция NaCl в проксимальных канальцах может быть уменьшена через ингибирование обращенных в их просвет Na^+/H^+ -антитортеров или карбоангидраз. В настоящее время проксимальные диуретики не используются для увеличения выделения соли из организма, поскольку они одновременно повышают выделение и бикарбоната.

Петлевые диуретики. Наиболее эффективны мочегонные средства, ингибирующие $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -**симпортеры** в петле Генле (петлевые диуретики). Увеличение количества попадающего в дистальные

Таблица 29.6. Диуретики

Группа диуретиков	Молекула-мишень	Производимый эффект*
Проксимальные диуретики	Карбоангидразы Na^+/H^+ -антитортеры	$\text{Na}^+ \uparrow, \text{K}^+ \downarrow, \text{HCO}_3^- \uparrow$
Оsmодиуретики	Определенных мишней нет	$\text{Na}^+ \uparrow, \text{Cl}^- \uparrow, \text{HCO}_3^- \uparrow$
Петлевые диуретики	$\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -симпортеры	$\text{Na}^{\uparrow\uparrow}, \text{K}^{\uparrow\uparrow}, \text{Cl}^- \uparrow\uparrow$
Дистальные диуретики (тиазиды)	NaCl -симпортеры	$\text{Na}^{\uparrow\uparrow}, \text{Cl}^- \uparrow\uparrow, \text{K}^- \uparrow\uparrow$
Калийберегающие диуретики	Na^+ -каналы	$\text{Na}^{\uparrow\uparrow}, \text{Cl}^- \uparrow, \text{K}^- \downarrow$
	Рецепторы минералокортикоидов	$\text{Na}^{\uparrow\uparrow}, \text{Cl}^- \uparrow, \text{K}^- \downarrow$

* Направление влияния на интенсивность выделения данных электролитов (\downarrow уменьшение, \uparrow увеличение выделения).

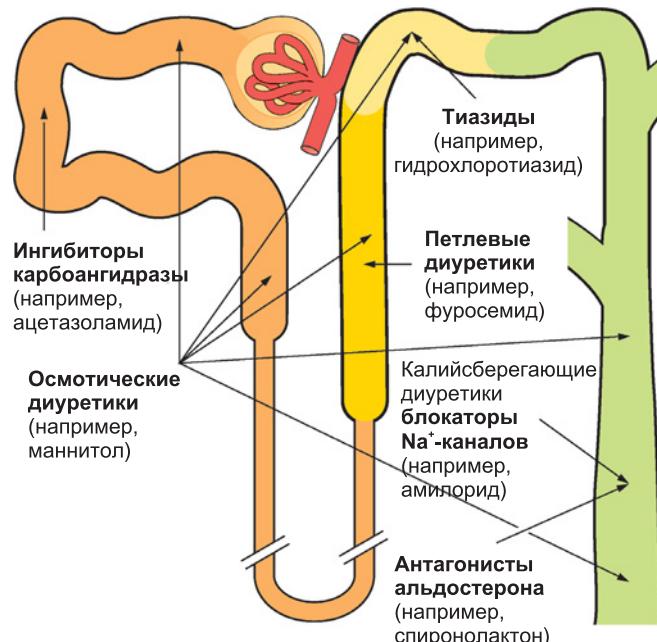


Рис. 29.17. Показаны участки действия различных диуретиков

канальцы Na^+ способствует его реабсорбции через Na^+ -каналы, тем самым увеличивая секрецию в них K^+ . Таким образом, петлевые диуретики своим действием также приводят к потере K^+ . Применяемая доза диуретиков не может быть увеличена, так как эти вещества могут ингибиовать $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -симпортеры и в других эпителиях (в частности, в эпителии сосудистой полоски (*stria vascularis*) во внутреннем ухе; разд. 3.4). Тем не менее в норме петлевые диуретики обеспечивают за счет проксимальной секреции концентрацию веществ в просвете петли Генле выше, чем в плазме крови. Только таким образом можно достичь нужных объемов диуреза без одновременного развития глухоты (из-за ингибиции $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -симпортеров во внутреннем ухе).

Дистальные диуретики. Тиазиды ингибируют NaCl -симпортеры в дистальных извитых канальцах. К тому же они являются мощными диуретиками и, как петлевые диуретики, приводят к потере K^+ . Уменьшение объема плазмы, вызываемое тиазидными диуретиками, стимулирует усиление реабсорбции Na^+ в проксимальных канальцах и петлях Генле по компенсаторному механизму. Именно в этом сегменте нефрона больше всего реабсорбируется Ca^{2+} . Таким образом, тиазидные диуретики снижают выделение Ca^{2+} почками, этот эффект может быть использован при лечении пациентов, у которых наблюдается его выделение, превышающее норму и сопровождающееся кристаллизацией солей Ca^{2+} в моче (см. ниже).

Калийсберегающие диуретики. Ингибирование Na^+ -каналов в дистальных канальцах с помощью соответствующих **блокаторов Na^+ -каналов** или **антагонистов альдостерона** снижает не только реабсорбцию Na^+ , но и секрецию K^+ (поэтому эти вещества называются калийсберегающими диуретиками). Кроме того, блокаторы Na^+ -каналов могут достигать высоких концентраций в просвете канальцев, что делает возможным селективное ингибирование Na^+ -каналов в дистальных канальцах, не сопровождающееся их ингибированием, например в альвеолах легких.

Оsmотический диурез. Должные объемы диуреза могут быть также достигнуты путем инфузии веществ, которые в почках реабсорбироваться не могут совсем или могут лишь в незначительной степени. В терапевтических целях для этого применяется, в частности, многоатомный спирт **маннитол**. Маннитол попадает в фильтрат и за счет реабсорбции жидкости в нефронае повышает там свою концентрацию. Высокая концентрация маннитола в просвете канальца способствует осмотическому удержанию воды и, следовательно, препятствует ее дальнейшей реабсорбции. Уменьшение реабсорбции воды сопровождается нарушением реабсорбции NaCl , так как относительная концентрация NaCl падает, что в результате должно преодоле-

ваться за счет повышения градиента. Таким образом, реабсорбция NaCl затрудняется, и наступает натрийуrez.

Осмотический диурез может быть помимо этого, вызван веществами эндогенной природы, такими как **глюкоза** или **бикарбонат**, в случае если их реабсорбция не успевает за их фильтрацией. Превышение, в частности, при сахарном диабете, отфильтрованных количеств глюкозы над максимальной пропускной способностью процессов транспорта в почках ведет к тому, что глюкоза начинает выводится из организма (диабетическая глюкозурия, разд. 29.3.). Недостаточная реабсорбция глюкозы приводит к осмотическому диурезу. При этом организмом теряются не только глюкоза и вода, но и электролиты (особенно Na^+ и K^+). Потери воды вызывают жажду — это один из первых симптомов наличия сахарного диабета.

Образование камней в почках

! Недостаточное выделение воды и/или плохо растворимых веществ может привести к кристаллизации этих веществ (уролитиаз).

Некоторые ионы или органические вещества иногда достигают избыточных концентраций в моче, которые превышают их растворимость (**пересыщение раствора**). Выход раствора из метастабильного состояния (см. ниже) приводит к выпадению этих веществ в осадок — уролитиаз (**табл. 29.7**).

Образующие конкременты вещества. Особенно распространенным формами мочекаменной болезни является отложение камней из **оксалата кальция** или **фосфата кальция**, в состав которых вторично могут входить такие ионы, как Mg^{2+} и NH_4^+ . Реже почечные камни могут состоять из **мочевой кислоты**, **цистеина** или **ксантин**. Первоначальной мочекаменной болезни могут быть как генетические нарушения, так и приобретенные **дефекты транспортных процессов**. Так, камни, образованные цистеином, как правило, являются следствием дефекта транспортных процессов в почках (цистеинурия). Если процессы транспорта не нарушены, то увеличение отфильтрованных количеств веществ из-за увеличения их концентрации в плазме крови под действием преренальных факторов компенсируется ускорением их выделения. К уролитиазу в равной степени может привести как **усиленное всасывание** оксалата, пуринов или кальция в **кишечнике**, так и активизация **мобилизации кальция** из костей или чрезмерное **образование мочевой кислоты** при массовой клеточной гибели.

Предрасполагающие к уролитиазу характеристики мочи. Для развития мочекаменной болезни важно не только устранение веществ, образующих конкременты. Их концентрация будет зависеть от общего объема мочи. Поэтому сильная степень

Таблица 29.7. Распространенные причины формирования камней в почках.

Чаще всего камни в почках образуются из оксалата кальция, в 30% случаев — из фосфата кальция или магния. Оставшиеся 10% приходятся на мочевую кислоту, и изредка возникают камни из конкрементов цистеина или ксантина

Образующие камни вещества	Причины образования*	Предрасполагающие факторы (за исключением небольшого общего объема мочи)
Оксалат кальция	Увеличение образования или всасывания оксалата Увеличение всасывания или мобилизации Ca^{2+}	Уменьшение выделения фосфата или цитрата (связывание кальция) или пирофосфата
$\text{Ca}-\text{CO}_3-\text{PO}_4$ $\text{Mg}-\text{NH}_4-\text{PO}_4$	Увеличение всасывания или мобилизации фосфата кальция	Щелочная реакция мочи (инфекции мочевыводящих путей), недостаток цитрата
Мочевая кислота	Чрезмерное образование мочевой кислоты	Кислая реакция мочи
Урат натрия	Чрезмерное образование мочевой кислоты	Щелочная реакция мочи
Цистин	Дефекты реабсорбции в почках	Кислая реакция мочи
Ксантин	Нарушение деградации ксантина	

* Образование в ходе метаболизма, всасывание в кишечнике или мобилизация из костей

антидиуреза способствует образованию мочевых камней. Рецепторы Ca^{2+} в петле Генле при гиперкальциемии ингибируют реабсорбцию NaCl в этом сегменте, снижая тем самым способность почек концентрировать мочу. Для того чтобы избежать этого, в норме при антидиурезе повышается выведение кальция.

Образование камней, кроме того, зависит от **уровня рН мочи**. Кислый рН приводит к превращению неплохо растворимых уратов в очень слабо растворимую мочевую кислоту, тем самым способствуя формированию из мочевой кислоты камней. Гидроортфосфат кальция гораздо менее растворим в щелочной среде, чем в кислой, поэтому щелочной рН мочи способствует образованию камней из CaHPO_4^{2-} . Однако ингибируется реабсорбция цитрата в проксимальных канальцах и из организма при алкалозе начинает выводиться цитрат, который образует с Ca^{2+} хорошо растворимые комплексы. Таким способом обычно предотвращается осаждение CaHPO_4 , однако алкалоз связан с потерей бикарбоната.

Метастабильное состояние. Пересыщение приводит к выпадению растворенных веществ в осадок не сразу. При так называемом метастабильном состоянии раствора вещества в избыточных концентрациях первоначально все еще остаются растворенными. Длительное **удержание мочи** (например, как при неполном опорожнении мочевого тракта, так и при пороке развития мочеиспускательного канала) ведет к появлению **центров кристаллизации**, способствующих выпадению веществ в осадок. Дальнейшее повышение концентрации за предел диапазона, соответствующе-

го метастабильному состоянию, немедленно ведет к кристаллизации.

Последствия. Конкременты застревают в почках или в мочевом тракте. В результате происходит закупоривание извитых канальцев с развитием почечной недостаточности или чрезвычайно болезненное растяжение мочеточника (почечная колика). Обратный ток мочи способствует размножению патогенных микроорганизмов и, таким образом, учащению случаев развития различных инфекций, поражающих мочевыводящие пути.

■ ■ ■ **Терапия и метафилактика.** Большинство мочевых камней может быть разрушенено при помощи ударно-волновой терапии (**литотрипсия**). Иногда конкременты могут быть удалены только хирургическим путем. Риск повторного образования камней (рецидива) понижается за счет назначения **обильного питья** (метафилактика). Зная химический состав камней, возможно уменьшить нагрузку на почки по выведению определенных веществ путем ограничения их доли в диете. В частности, возможно предотвратить первичное или повторное появление почечных камней из мочевой кислоты благодаря диете с низким содержанием пуринов. Потребление с пищей цитрата натрия приводит к алкалозу, усиливает выделение цитрата почками, тем самым уменьшая вероятность появление камней из оксалата Ca^{2+} . Дистальные диуретики (тиазиды, см. выше) увеличивают реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных канальцах, уменьшая выведение Ca^{2+} и риск развития мочекаменной болезни (см. выше).

Коротко

Нарушения процессов транспорта

Дефекты транспорта могут уменьшить реабсорбцию Na^{+} , HCO_3^- , глюкозы и аминокислот в почках, а также нарушить секрецию H^+ в почках.

Влияние диуретиков

Объемы выведения воды и поваренной соли почками могут быть увеличены при помощи мочегонных средств. Диуретики оказывают свое влияние разными способами:

- ингибированием карбоангидразы,
- ингибированием $\text{Na}^+,\text{K}^+,2\text{Cl}^-$ -симпортеров,
- ингибированием NaCl -симпортеров,
- ингибированием Na^+ -каналов,
- ингибированием рецепторов минералокортикоидов,
- увеличением выделения воды и электролитов из-за осмотически активных веществ.

Осмотический диурез происходит также после снижения пропускной способности или превышения транспорта глюкозы или HCO_3^- .

Уролитиаз

Недостаточное выделение воды и/или плохо растворимых веществ может привести к кристаллизации этих веществ (уролитиаз). Это происходит при избыточном насыщении мочи в первую очередь оксалатом кальция, фосфатом кальция, мочевой кислотой или цистеином, которые могут выпасть в осадок.

Глюконеогенез. Важным протекающим в почках биохимическим процессом является глюконеогенез. Глутамин в клетках проксимальных канальцев переносится как сквозь внешнюю мембрану, так и сквозь мембрану митохондрий, и там дезаминируется митохондриальной **глутаминазой** до глутамата. Глутамат дезаминируется уже в цитозоле до 2-оксоглутаратата, который в конечном счете используется в качестве углеродного остова для синтеза глюкозы. Глюкоза поступает в кровь, а два образовавшихся NH_4^+ используются для нейтрализации анионов (разд. 35.2.). В случае **ацидоза** почки вынуждены увеличить выделение H^+ . Тогда расход глутамина и интенсивность глюконеогенеза в проксимальных канальцах увеличиваются.

Почки могут синтезировать глюкозу и из **лактата**. В отличие от проксимальных канальцев в мозговом веществе почек, в котором залегают участки петли Генле, дистальные канальцы и собирательные трубочки, глюкоза для извлечения энергии используется.

Метаболизм белков и аминокислот. Отфильтрованные **пептиды** частично гидролизуются обращенными в просвет канальца ферментами клеток проксимальных канальцев. Отдельные аминокислоты затем переносятся соответствующими транспортными системами внутрь клетки. Кроме того, малые пептиды могут быть захвачены **пептидными транспортерами**. **Белки** попадают в клетки канальцев посредством **эндоцитоза**, а именно **pinocytosis**, и деградируют после слияния эндоцитозных везикул с лизосомами под действием липосомных ферментов.

Почки синтезируют аргинин из аспартата и цитруллина. И наконец, они могут синтезировать β -аланин и серин. Несмотря на то что в почках имеются все достаточные ферменты для синтеза мочевины, значительные количества мочевины в них не образуются.

Инактивация гормонов и ксенобиотиков в почках

! В почках происходит распад гормонов и обезвреживание некоторых чужеродных веществ.

Инактивация гормонов. Почки играют существенную роль в инактивации гормонов, особенно **пептидных гормонов** (таких как глюкагон, инсулин, паратиреоидный гормон). Гормоны разлагаются обращенными в просвет канальца пептидазами и/или деградируют в лизосомах. Кроме того, почки принимают участие в катаболизме и стероидных гормонов. **Стероидные гормоны** могут беспрепятственно проходить сквозь клеточные мембранны, и в клетках они кatabолизируются с помощью оксидоредуктаз и гидроксилазы. Клетки, обладающие одновременно и рецепторами к минералокортикоидам (кортикостероидные рецепторы I типа),

29.7. Метаболизм почек и протекающие в них биохимические процессы

Метаболизм почек

! В норме почки хорошо снабжаются кислородом: он используется для глюконеогенеза и для превращения одних аминокислот в другие.

Потребление O_2 . Обычно одна пятая часть от всего объема сердечного выброса проходит через почечные клубочки (разд. 29.2). Оборот кровотока в почках гораздо больше, чем требовалось бы для простого снабжения таких компактных органов кислородом. Почкам обычно требуется только около 7% от доступного им O_2 (кислородное истощение). Кислород необходим почкам прежде всего для обеспечения энергией **транспорта Na^+** , и уровень потребления O_2 почками коррелирует с интенсивностью реабсорбции Na^+ в канальцах. Увеличение кровотока в почках, как правило, сопровождается увеличением скорости клубочковой фильтрации (GFR) (разд. 29.2) и дает дополнительную нагрузку на почки — так им требуется реабсорбировать больше Na^+ в единицу времени.

Окисление жирных кислот. В проксимальных канальцах для извлечения энергии используются в основном жирные кислоты, ацетоacetат и β -гидроксибутират. Глюкоза в проксимальных канальцах не потребляется.

и **11 β -гидроксилазой**, осуществляют превращение кортизола в кортизон (разд. 29.8.).

Детоксикация чужеродных веществ. почки не только выводят ксенобиотики (рис. 29.3.), но и осуществляют их химические превращения, например путем связывания с ацетилцистеином до образования меркаптуровой кислоты.

Коротко

Метаболизм почек и протекающие в них биохимические процессы

В связи с избыточным характером кровоснабжения почек эти органы потребляют лишь небольшую часть доступного им O_2 , который преимущественно используется для **реабсорбции Na^+** в канальцах. К другим протекающим в почках метаболическим процессам относятся:

- Окисление **жирных кислот** в проксимальных канальцах главным образом для извлечения энергии.
- Использование аминокислот и лактата для **глюконеогенеза**.
- Деградация в почках отфильтрованных **белков**.
- Участие в инактивации пептидных и стероидных гормонов, а также в обезвреживании **ксенобиотиков**.

стационарного давления препятствует пассивному парателлюлярному поглощению воды и хлорида натрия, для которого в действительности требуется воздействие не очень больших сил. Поглощение фильтрующейся жидкости в околоканальцевых сосудах уменьшает интерстициальное давление, тем самым способствуя реабсорбции в проксимальных канальцах. Интенсификация фильтрации увеличивает онкотическое давление в околоканальцевых капиллярах, а следовательно, и поглощение жидкости в окружающую канальцы кровь. Это означает, что на реабсорбцию в канальцах может быть оказано влияние косвенным образом.

Канальцево-клубочковый механизм обратной связи (*tubulae-glomerulae feedback*, TGF). Тесный контакт эпителия канальцев и афферентных сосудов юкстагломеруллярного аппарата служит в том числе и для адаптации клубочковой фильтрации к объемам транспорта в проксимальных канальцах и петлях Генле. Если транспорт в обоих сегментах больше не согласуется с фильтрацией, то возрастает **концентрация $NaCl$ в macula densa**, что служит сигналом к уменьшению GFR за счет сжатия афферентных сосудов. Таким образом предотвращаются потери $NaCl$ и воды в случае ограничения пропускной способности транспорта в проксимальных канальцах и петлях Генле, которые, с учетом низкой пропускной способности дистальных канальцев и собирательных трубочек, были бы неизбежны в противном случае.

Почечный порог. Для большинства транспортных процессов в почке характерно насыщение. В частности, поглощение органических веществ (глюкозы, аминокислоты и др.), а также фосфата и сульфата характеризуется **максимальной пропускной способностью транспорта**. Если этот порог для данного вещества будет превышен, дополнительно отфильтрованные его количества начнут выводиться из организма (рис. 29.18). почки таким образом предотвращают чрезмерное увеличение концентрации фильтрующегося вещества в плазме из-за достижения путем реабсорбции насыщения путем автоматического усиления выделения.

Авторегуляция концентрации Ca^{2+} . Высокие концентрации Ca^{2+} приводят к снижению проницаемости **плотных межклеточных контактов**, что в результате предотвращает парателлюлярный транспорт в том числе и самого Ca^{2+} . К тому же Ca^{2+} ингибирует **рецепторы Ca^{2+}** резорбции в толстой восходящей части петли Генле, которая является одним из самых главных участков поглощения Ca^{2+} в системе канальцев. Таким образом, гиперкальциемия ведет к гиперкальциурии напрямую, а не посредством воздействия гормонов.

Поддержание внутриклеточных концентраций веществ. Работа транспортных белков часто зависит от внутриклеточных концентраций переносимых ими веществ. Понижение **внутриклеточной концентрации K^+** инактивирует K^+ -канал, закрывая его просвет, и тем самым снижает почечную экс-

29.8. Регуляция функционирования почек

Регуляция функционирования почек через механизмы гомеостаза

! почки могут выполнять роль центрального органа в регуляции водно-солевого баланса только в том случае, если их отдельные функции точно контролируются. существует несколько внутрипочечных гомеостатических механизмов, регулирующих фильтрацию в клубочках и транспорт в канальцах.

Баланс между процессами в клубочках и канальцах. Увеличение скорости клубочковой фильтрации (*glomerulae filtration rate*, GFR), как правило, бывает связано с пропорциональным увеличением проксимальной канальцевой реабсорбции. Вместе с GFR может увеличиваться пропускная способность транспорта (например, для глюкозы) или реабсорбция в случае Na^+ , так что дополнительные отфильтрованные количества субстрата растворяются в воде, и эти вещества в конце проксимальных канальцев в значительной степени снова реабсорбируются. Как именно интенсивность транспорта подстраивается под GFR, в настоящее время в достаточной степени неизвестно.

■ Отчасти эта взаимосвязь осуществляется посредством изменения интерстициального давления. Увеличение интер-

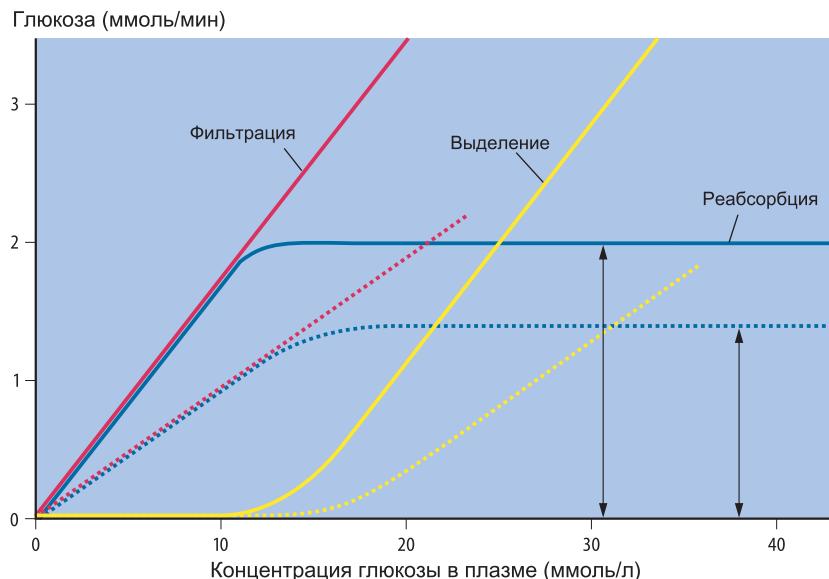


Рис. 29.18. Почечный порог. Зависимость фильтрации, реабсорбции и выделения глюкозы от ее концентрации в плазме крови при нормальной (сплошная линия) и при пониженной GFR (пунктирная линия). Почечный порог для глюкозы составляет приблизительно 10 ммоль/л. Примечание: при сахарном диабете GFR, как правило, сначала возрастает, а затем уменьшается с прогрессированием болезни

кроцию K^+ . Кроме того, тормозится реабсорбция Na^+ в петле Генле.

Na^+/H^+ -обменник в проксимальных канальцах и H^+ -АТФаза вызывают **внутриклеточный ацидоз** и выключаются при **внутриклеточном алкалозе**. В клетках проксимальных канальцев внутриклеточный ацидоз возникает также благодаря повышению концентрации NH_4^+ (разд. 35.2). Клеточный ацидоз обеспечивает дополнительное выведение H^+ из организма почками.

В случае дефицита **внутриклеточного фосфата** его переносчики в большем количестве встраиваются в клеточную мембрану. Таким образом поглощение фосфата почками повышается, а его выделение сокращается. Внутриклеточный дефицит фосфата также стимулирует образование в проксимальных канальцах кальцитриола, вовлеченного в сеть регуляции кальций-fosфатного обмена (разд. 31.2).

Внешняя регуляция функционирования почек

!
Фильтрация в клубочках и процессы транспорта в канальцах регулируются артериальным давлением, нервной системой и гормонами.

Артериальное давление. Как уже упоминалось (разд. 29.2.), почки поддерживают более или менее постоянный уровень фильтрации и кровотока сквозь себя при изменениях среднего значения артериального давления в диапазоне от 80 до 180 мм рт. ст. (за счет авторегуляции). Благодаря авторегуляции кровоток в мозговом веществе почек при повышенном давлении ускоряется лишь незначительно и рост кровяного давления уменьшает кон-

центрацию мочевины и реабсорбцию Na^+ . Кроме того, при падении кровяного давления возбуждаются нервы, расположенные в почках. Поэтому уровень **выделения** почками **воды** и Na^+ находится в сильной зависимости от **системного артериального давления**, как это более подробно показано в разд. 28.10.

Нервная регуляция. Почки находятся под управлением **симпатических нервов**, которые в норме не проявляют особой активности. В случае возбуждения симпатической нервной системы (например, как при уменьшении объема плазмы) эти нервы вызывают уменьшение скорости клубочковой фильтрации за счет сокращения междольковых артерий и афферентных и эффеरентных вен. Они также стимулируют **реабсорбцию в канальцах** таких веществ, как Na^+ , HCO_3^- , Cl^- и вода. Наконец, важными посредниками в возбуждении нервов и стимуляции выброса **ренина** являются β_1 -рецепторы. α_1 -Рецепторы, напротив, подавляют выброс ренина.

Гормональная регуляция. Почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и транспортные процессы в канальцах контролируются многими гормонами (табл. 29.3). Значимость действия этих гормонов на почки продемонстрирована в соответствующих разделах: их роль в регулировании водно-солевого (разд. 30.4.), минерального (разд. 31.2.) и кислотно-щелочного (разд. 35.2.) балансов, а также их эффектов при общем описании работы гормонов (разд. 21.2., 21.5). Ниже будет обсуждаться только регуляция реабсорбции Na^+ в дистальных канальцах ввиду ее исключительной важности.

Регуляция реабсорбции Na^+ в дистальных канальцах

! Процессы реабсорбции Na^+ и K^+ в дистальных канальцах тесно связаны друг с другом в плане своей регуляции. И тот и другой регулируются главным образом минералокортикоидами.

Регуляция реабсорбции Na^+ . Na^+ -реабсорбция находится под контролем действия различных гормонов (табл. 29.3). Особое значение при этом имеет **альдостерон** (разд. 21.5), который снижает выведение Na^+ почками в основном за счет активации Na^+ -каналов в дистальных канальцах. Альдостерон действует через внутриклеточную систему рецепторов минералокортикоидов, активация которой приводит к включению и увеличению числа Na^+ -каналов (ENaC), K^+ -каналов (ROMK) и Na^+/K^+ -АТФаз, обращенных в полость лumen (или базолатеральных) и встроенных в клеточные мембранны. Сигнал альдостерона передается не в последнюю очередь при помощи сыворотки и глюкокортикоидиндуцируемой киназы (SGK1). Экспрессия SGK1 увеличивается при обработке клетки альдостероном. Киназы активируются инсулином и инулиноподобным фактором роста (IGF1, *inulin like growth factor*).

11 β -Гидроксистероиддегидрогеназа. Лигандами к рецепторам минералокортикоидов являются также собственно глюкокортикоиды (разд. 21.5). С учетом того что их концентрация в плазме приблизительно в 300 раз выше, можно было бы утверждать, что минералокортикоидные рецепторы всегда заняты исключительно глюкокортикоидами, если бы глюкокортикоиды не были подвержены процессу деградации, за регуляцию которого ответственны 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы в апикальных клетках дистальных нефронов. Ингибиение или генетические дефекты, выводящие из строя этот фермент, приводят к резкому увеличению Na^+ -реабсорбции в дистальных канальцах и, как результат, к гипертонии (см. ниже).

Феномен ускользания от альдостерона. В случае если уровень альдостерона поддерживается на высоком уровне в продолжении недель (например, когда альдостерон производится образовавшимися опухолями; разд. 21.5.), объемы выделения натрия увеличиваются уже несмотря на воздействие альдостерона (**феномен ускользания от альдостерона**). Это происходит главным образом из-за активации натрийуретических факторов и повышения кровяного давления, также оказываящий натрийуретический эффект.

Регулирование выделения K^+ . Секреция K^+ в первую очередь зависит от реабсорбции Na^+ в дистальных канальцах и собираемых трубоч-

ках, так как деполяризация окружающей лumen клеточной мембрани из-за активации Na^+ -каналов увеличивает электрический потенциал, обусловливающий секрецию K^+ . Кроме того, альдостеронзависимая киназа SGK1 также стимулирует включение внутримембранных K^+ -каналов, обращенных в лumen. Усиление оборота Na^+ в дистальных канальцах и активация альдостероном каналов способствуют выделению K^+ почками (рис. 29.19). Увеличение секреции H^+ отрицательно влияет на калийурию, так как она увеличивает положительный заряд в просвете канальца, что препятствует секреции K^+ (рис. 29.19).

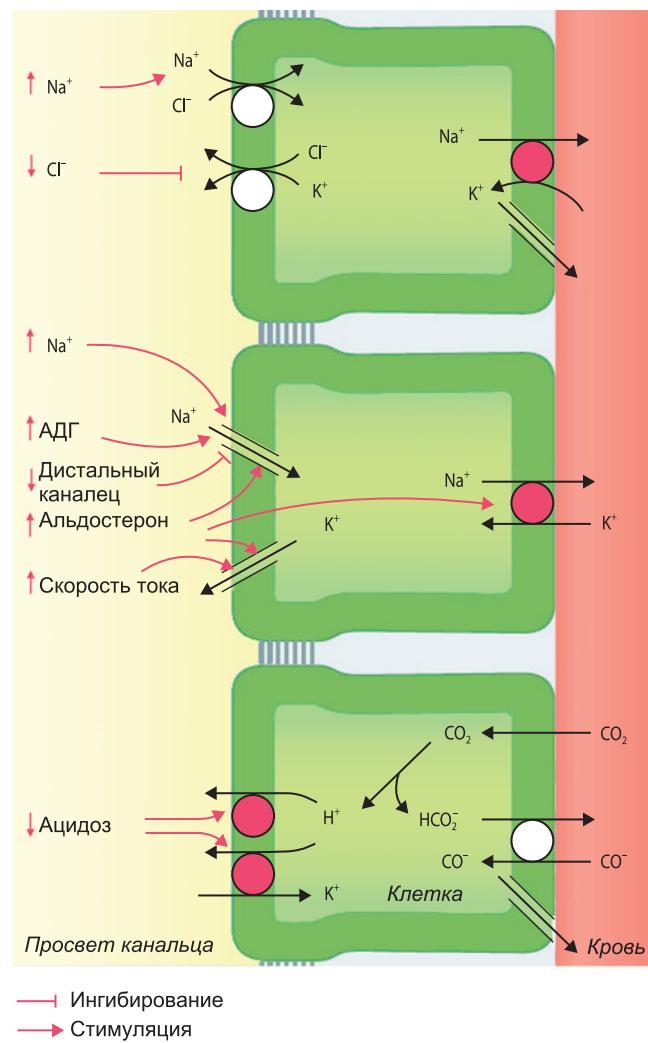


Рис. 29.19. Факторы, влияющие на секрецию K^+ в дистальных канальцах. Выделение K^+ возрастает (направленные вверх стрелки) за счет увеличения объемов оборота Na^+ в дистальных канальцах, воздействия АДГ, альдостерона, а также ускорения плазмотока в дистальных канальцах. Выделение K^+ снижается (направленные вниз стрелки) за счет увеличения объемов оборота Cl^- в дистальных канальцах, воздействия диуретиков дистального типа и ацидоза

Коротко

Регуляция функционирования почек

Фильтрация в клубочках и процессы транспорта в канальцах регулируются различными интраперенальными (действующими внутри почек) и экстраперенальными (действующими извне) механизмами.

Интраперенальные механизмы:

- баланс между процессами в клубочках и канальцах;
- канальцево-клубочковый механизм обратной связи;
- авторегуляция;
- почечный порог;
- рецептор Ca^{2+} ;
- ингибирование параселлюлярной реабсорбции (через Ca^{2+});
- регулирование внутриклеточных концентраций (H^+ , K^+ и фосфата).

Экстраперенальные механизмы:

- артериальное давление (для выделения Na^+);
- симпатические нервы;
- гормоны и медиаторы (табл. 29.3).

29.9. Гормоны почек

Эритропоэтин и тромбопоэтин

! Эритропоэтин (ЕРО) является основным гуморальным регулятором эритропоэза; его выброс стимулируется гипоксией.

Места синтеза эритропоэтина и производимые им эффекты. ЕРО – это гликопротеиновый гормон, который вырабатывается в почках, печени и головном мозге. В то время как у эмбрионов он производится главным образом в печени, уже у детей до 90% от общего синтеза ЕРО в организме приходится на почки. ЕРО действует как **митоген**, как **фактор дифференцировки** и как **фактор выживания** для клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге. Физиологическая роль ЕРО, вырабатывающегося в мозге, который не может из-за гематоэнцефалического барьера перейти в общее кровяное русло, заключается в **нейропротекторном эффекте** при недостатке кислорода.

Регулирование продукции ЕРО в почках. В почках ЕРО вырабатывается особой популяцией фибробластов, располагающихся между проксимальными канальцами в корковом веществе почек. Эти клетки не аккумулируют в себе ЕРО, в связи с чем скорость попадания ЕРО в кровяное русло зависит непосредственно от скорости его синтеза. Поскольку ЕРО путем его влияния на эритропоэз по существу определяет весь процесс транспорта O_2 в крови, его образование жестко регулируется интенсивностью транспорта O_2 в крови по механизму физиологической отрицательной обратной

связи. Снижение снабжения кислородом коркового вещества почек (например, при **гипоксии, анемии**) стимулирует синтез ЕРО, а повышение снабжения O_2 (например, при полицитемии) подавляет синтез ЕРО. Существует обратная зависимость между концентрацией гемоглобина и концентрацией ЕРО в плазме.

Роль фактора транскрипции HIF. Синтез ЕРО в перитубулярных фибробластах напрямую регулируется парциальным давлением кислорода в тканях, уровень которого определяется соотношением поступления O_2 к его потреблению. Чем меньше это отношение, тем меньше парциальное давление кислорода в тканях и тем интенсивнее образование ЕРО стимулируется. Это происходит при помощи фактора транскрипции HIF (*hypoxia-inducible factor, индуцируемый гипоксией фактор*), стабильность которого зависит от парциального давления O_2 . С уменьшением парциального давления O_2 его стабильность, а следовательно, и внутриклеточные концентрации возрастают, в результате чего скорость транскрипции гена ЕРО увеличивается.

Почечная анемия. При почечной недостаточности (см. 29.8) регулирование синтеза ЕРО значительно нарушается. Этот дефект может появляться как в результате сильно сниженной чувствительности скорости синтеза ЕРО по отношению к изменениям концентрации гемоглобина, так и в результате гибели ЕРО-продуцирующих фибробластов. Как следствие для хронической болезни почек типично развитие почечной анемии. Почечная анемия успешно корректируется при помощи **генной инженерии человеческого гена ЕРО**.

Тромбопоэтин. Почки также синтезируют тромбопоэтин (ТРО), пептидный гормон, который стимулирует **дифференцировку мегакариоцитов** и затем образование тромбоцитов. Количественно, однако, вклад почек в синтез ТРО существенно ниже, чем печени. Почечные расстройства не приводят к заметным нарушениям в формировании тромбоцитов.

29.5. Функционирование почек и гипертония

Почки являются ключевыми органами регуляции кровяного давления. Заболевания почек часто приводят к гипертонии, но и, казалось бы, здоровые почки тоже могут быть ответственны за ее развитие.

Почечная гипертония. Сокращение объемов кровотока по сосудам самих почек (например, при гломерулонефrite, пиелонефrite, кисте почки), через почечные артерии (при стенозе почечной артерии) или через аорту выше места отхождения от нее почечных артерий (при коарктации аорты) уменьшает общий объем кровотока в почках. Следующая за этим стимуляция ренин-ангиотензиновой системы приводит к гипертонии, так как ангиотензин II обладает сильным эффектом сужения

сосудов (вазоконстрикции) как за счет своего непосредственного влияния, так и через стимуляцию высвобождения альдостерона понижением объемов почечной экскреции поваренной соли. Увеличение реабсорбции поваренной соли в почках может приводить к гипертонии не за счет первичной вазоконстрикции, а за счет возникающей гиперволемии (высокого давления из-за увеличения общего объема циркулирующей крови и плазмы) и увеличения секреции альдостерона (гиперальдостеронизм, болезнь Конна) или IGF1 (при избытке соматостатина; разд. 21.2.). Продолжительная гипертония приводит к повреждению почечных артериол, последующая вазоконстрикция снижает почечный кровоток, способствуя тем самым секреции ренина и удержанию Na^+ . Таким образом, первичная расположенная вне почек причина в итоге может привести к почечной гипертензии. Примерно у 6% всех пациентов с гипертонией можно обнаружить в качестве ее причины сопутствующие заболевания почек или стеноз почечных артерий.

Эссенциальная гипертония. Тем не менее гораздо чаще (свыше 90% пациентов с диагностированной гипертонией) наблюдается первичная или эссенциальная гипертония с неопределенной этиологией. Причины ее возникновения также нередко основаны на расстройствах почек. Семейный анамнез может свидетельствовать о вкладе генетической предрасположенности в развитие гипертонии. В самом деле у пациентов с повышенным артериальным давлением часто обнаруживаются мутантные аллели генов, кодирующих транспортные молекулы в почках (например, Na^+ -канал ENaC, $\text{Na}^+,\text{K}^+,\text{2Cl}^-$ -транспортер, Cl^- -канал ClCKb) и/или их регуляторы (например, SGK1). Повышение активности транспортных молекул, вероятно, приводит к снижению способности почек выводить из организма натрий. Как следствие, ровный баланс натрия может поддерживаться только за счет увеличения артериального давления и связанного с ним прессорного натрийуреза (см. выше). Влияние единичных генов с мутантными аллелями, как правило, невелико, и гипертония возникает только при наличии нескольких таких мутантных генов.

Моногенетическая гипертония. При некоторых очень редких наследственных заболеваниях, связанных с повышением давления, имеются настолько серьезные генетические дефекты, что влияние одного подобного нарушения влечет тяжелую гипертонию само по себе. В случае так называемого синдрома Лиддла генетический дефект приводит к увеличению активности эпителиальных каналов Na^+ (в том числе за счет ухудшенной деградации белков этих каналов), с генетическим дефектом 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы, действующей на антиуретические глюокортикоиды. Мутантные рецепторы минералокортикоидов могут иметь повышенную чувствительность к альдостерону, в то время как нормальные рецепторы стимулируются прогестероном.

Ренин-ангиотензиновая система

! Ренин-ангиотензиновая система представляет собой каскад активации ферментов за счет серии протеолитических реакций. Ангиотензин II служит биологическим эффектором ренин-ангиотензиновой системы и регулирует кровяное давление и объем межклеточного вещества.

Образование ренина. Ренин образуется в гранулярных (эпителиоидных) клетках юкстагломеруллярного аппарата (рис. 29.2.). Ренин (протеаза, имеющая молекулярную массу приблизительно 40 кДа) синтезируется в виде ферментативно неактивного предшественника (**проренина**) и внутри клетки помещается в секреторные везикулы (гранулы). В этих гранулах за счет протеолитической реакции он затем превращается в ферментативно активный ренин и впоследствии может высвобождаться в кровоток путем регулируемого экзоцитоза. Некоторая доля синтезированного проренина может миновать заключение в секреторные везикулы, в результате чего секreтируется неконтролируемо (конститтивно), поэтому в плазме человека можно выявить более высокую концентрацию проренина, чем ренина.

Образование ангиотензина. Единственным известным в настоящее время субстратом для ренина является гликопротеин **ангиотензиноген** (молекулярная масса 60 кДа), который образуется в основном в печени и в жировой ткани. Ренин расщепляет декапептид ангиотензиноген в плазме с его N-конца до **ангиотензина I**, из которого протеолитически вырезаются две аминокислоты **ангиотензин I конвертирующим** (превращающим) ферментом (АПФ, *angiotensin converting enzyme*), что превращает его в октапептид **ангиотензин II** (ANGII). В легких и почках наблюдается наиболее высокая активность конвертирующего фермента, поэтому они играют особенно важную роль в продукции ANGII. С меньшей активностью АПФ может работать и в плазме (рис. 29.20).

■ ■ ■ **Значение концентрации ангиотензиногена.** Сродство ренина к ангиотензиногену низкое, поэтому его ферментативная активность, как правило, не достигает насыщения. Таким образом, увеличение концентрации ангиотензиногена при постоянной концентрации ренина приводит к повышенному образованию ангиотензина I, а следовательно, и ангиотензина II.

Функции ангиотензина II (ANGII). ANGII является непосредственным воздействующим веществом (медиатором) ренин-ангиотензиновой системы. Он служит для контроля объема внеклеточной жидкости и артериального давления (рис. 29.20):

- ANGII непосредственно стимулирует **реабсорбцию натрия** в проксимальных канальцах;

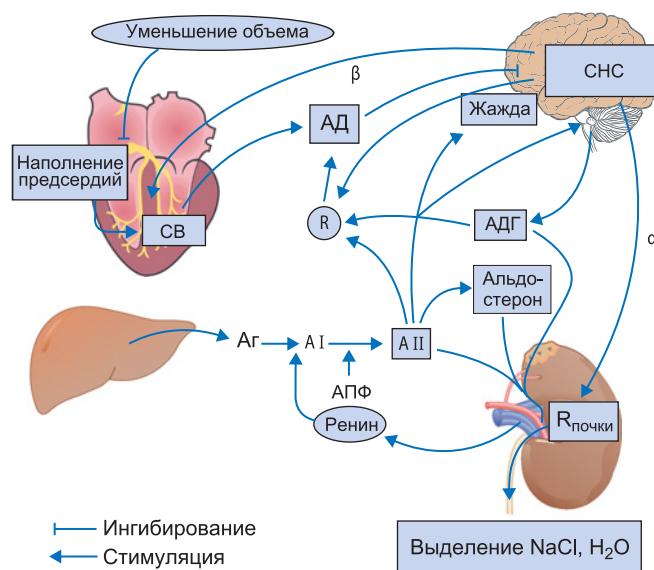


Рис. 29.20. Регуляция ангиотензина II и его эффекты. При гиповолемии уменьшается объем крови, поступающий в сердце в fazu его наполнения. Результатом оказывается и уменьшение объема сердечного выброса (СВ), падение артериального давления (АД) и последующее возбуждение симпатических нервов, которые через α -рецепторы увеличивают гидродинамическое сопротивление периферических (R) и почечных ($R_{\text{почки}}$) сосудов. Уменьшение почечно-го кровотока стимулирует выброс ренина, который расщепляет синтезируемый печенью находящийся в плазме крови белок ангиотензиноген (Ag) до олигопептида ангиотензина I (AI). Конвертирующий фермент (АПФ) превращает его в ангиотензин II (ANGII), который вызывает жажду, увеличение гидродинамического сопротивления сосудов и выброс альдостерона и АДГ. АДГ и альдостерон стимулируют реабсорбцию NaCl и H_2O в почках, что обеспечивает восстановление объема циркулирующей жидкости. СНС — симпатическая нервная система.

- за счет стимулирования **производства альдостерона** в коре надпочечников ANGII косвенно способствует уменьшению реабсорбции натрия, а следовательно, и реабсорбции воды в связующем отделе и собирательных трубочках;
- на уровне центральной нервной системы ANGII вызывает чувство жажды и аппетит к соленой пище, что увеличивает поступление соли и воды в организм;
- ANGII также активирует секрецию антидиуретического гормона (АДГ) гипоталамо-гипофизарной системы, увеличивая тем самым реабсорбцию воды в собирательных трубочках почек.

Производимые ANGII эффекты приводят к увеличению объема внеклеточной жидкости. Кроме того, ANGII непосредственно стимулирует **сокращение гладкой мускулатуры**, что ведет к увели-

чению гидродинамического сопротивления стенок различных участков сосудов. Это резкое увеличение гидродинамического сопротивления приводит к немедленному повышению кровяного давления. Повышение кровяного давления в среднесрочной перспективе поддерживается увеличением объема внеклеточной жидкости.

Ангиотензин-рецепторы (AT-рецепторы).

Ранее упомянутые эффекты ANGII опосредованы ANGII-AT1-рецепторами на поверхности мембраны. Их активация стимулирует фосфолипазу С с последующим выбросом кальция из внутриклеточных депо, ингибированием аденилатциклазы и ингибированием K^+ -каналов, из-за которых клетки могут деполяризоваться. Во многих (особенно эмбриональных) тканях могут быть обнаружены рецепторы ангиотензина еще одной изоформы — рецепторы AT2. AT2-рецепторы, вероятно, способны уменьшить влияние рецептора AT1 на уровень кровяного давления.

Регуляция ренин-ангиотензиновой системы (RAS). Ввиду того что основная физиологическая функция ренин-ангиотензиновой системы сводится к повышению или нормализации объема межклеточного вещества или кровяного давления в случае их снижения, выброс ренина, служащего главной мишенью регуляции системы, стимулируется **падением артериального давления** и уменьшением объема внеклеточной жидкости (например, при недостатке натрия). Это увеличение активности RAS за счет влияния кровяного давления и объема внеклеточной жидкости продолжается до тех пор, пока давление не станет повышенным или солей накопится в избытке, и тогда уже выброс ренина, напротив, ингибируется. Кроме того, сам ANGII блокирует по механизму прямой отрицательной обратной связи выброс ренина через AT1-рецепторы. Это прямое торможение проявляется, когда пациентам (например, для снижения кровяного давления; разд. 29.9.) назначается терапия блокаторами рецепторов AT1 или ингибиторами АПФ, которая в результате приводит к значительному увеличению секреции ренина. **Катехоламины** (адреналин, норадреналин и дофамин) являются физиологически важными непосредственными стимуляторами секреции ренина. В соответствии с этим возбуждение **симпатической нервной системы почек** также приводит к стимуляции секреции ренина. Поэтому перенесение стрессовых ситуаций сопровождается усилением секреции ренина.

Патофизиологическое значение ангиотензина. Среди способных проявиться патологических эффектов ангиотензин II при воздействии на работу почек может быть ответственен за нефропатию беременных (см. 29.6) и гепаторенальный синдром (см. 29.7).

29.6. Нефропатия беременных

При **нормальном протекании беременности** плацента посредством медиаторов, таких как простагландини, в первую очередь PGE2, стимулирует вазодилатацию (расслабление гладкой мускулатуры сосудов). Она вызывает падение сосудистого гидродинамического сопротивления и артериального давления. Из-за вазодилатации в почках возрастают почечный плазмиток и скорость клубочковой фильтрации. Несмотря на вазодилатацию в почках увеличивается выброс ренина, что приводит к образованию ангиотензина II, увеличивая, таким образом, секрецию альдостерона. Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в дистальных канальцах, и, несмотря на увеличение GFR, в конечном счете из организма выводится меньше поваренной соли и воды. Объем внеклеточной жидкости и объем плазмы крови увеличиваются. Благодаря сосудорасширяющим медиаторам гипертония, несмотря на высокий уровень ангиотензина и гиперволемию, может не возникать.

Примерно у 5% беременных женщин, однако, возникают отеки, протеинурия и гипертония [«нефропатия беременных», «преэклампсия» или «ЕРН-гестоз» (*edema, proteinuria, hypertension*)]. Механизмы появления этих симптомов известны не полностью. Тромбокиназа из плаценты стимулирует свертывание крови, и в почечных клубочках откладывается фибрин.

Повреждение клубочкового фильтра приводит к протеинурии, потеря в почках белков плазмы уменьшает онкотическое давление и способствует формированию периферических отеков. Кроме того, травмируются периферические капилляры.

При гиперволемии образование отека происходит за счет избыточного объема плазмы. Плацента продуцирует менее эффективные сосудорасширяющие простагландини, и влияние сосудосуживающих молекул (например, ангиотензина II) оказывается более существенным. Следствием этого являются гипертония и увеличение гидродинамического сопротивления почечных сосудов. Почечный плазмиток, скорость клубочковой фильтрации и выведение натрия почками снижаются. Преобладание влияния сосудосуживающих медиаторов может вызывать локальные спазмы сосудов, в том числе гипоперфузию головного мозга, из-за которой могут начаться судороги и наступить кома (**экклампсия**).

Кальцитриол, уродилатин, кинины, простагландини и Клото

! В почках имеет место саморегуляция за счет синтеза сигнальных веществ кальцитриола, уродилатина, кининов, простагландинов и Клото, и это изначально присущая им функция. Помимо того, синтезирующиеся в почках гормоны обладают также экстракоронарными эффектами.

Кальцитриол. Клетки проксимальных канальцев синтезируют гормон 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол), регулирующий кальций-fosфатный обмен (разд. 31.2). Почечная недостаточность обычно приводит к снижению продукции кальцитриола.

Уродилатин. В то время как в предсердиях из молекулы-предшественника проатриопептина протеолитически вырезается в общей сложности 28 аминокислот, в результате чего он превращается в атриопептин, в дистальных канальцах почек из того же пептида вырезаются 4 аминокислоты, и проатриопептин превращается в уродилатин. Уродилатин ингибирует почечную реабсорбцию натрия, увеличивает GFR и потому приводит к увеличению **выведения натрия почками**.

Кинины. Под воздействием почечного фермента тканевого калликреина (вырабатывающегося прежде всего в дистальных извитых канальцах почек и связующем отделе) из кининогена (вырабатываемого в основных клетках собирательных трубочек) образуется олигопептид каллидин, который в дальнейшем превращается при помощи аминопептидаз в **брадикинин**, обладающий локальным эффектом.

Через B₂-рецепторы брадикинин вызывает локальную **вазодилатацию** и **способствует выведению соли и воды почками**. Эти эффекты достигаются частично за счет работы простагландинов, синтез которых опосредованно стимулирует брадикинин. Брадикинин затем разлагается киназой I и киназой II и (идентичной ангиотензин I превращающему ферменту; см. ниже) до неактивных фрагментов.

Простагландини. Простагландини синтезируются из арахидоновой кислоты на клеточной мембране при помощи циклооксигеназ (разд. 2.6). Циклооксигеназы можно обнаружить в почках взрослых животных, главным образом в стенках кровеносных сосудов, в основных и интерстициальных клетках мозгового вещества надпочечников. Вырабатывающиеся в почках простагландини действуют в основном на местном уровне; они очень важны для нормального развития почек (о других функциях простагландинов см. разд. 2.6, 21.1 и 28.6).

Наиболее важный среди простагландинов в почке **PGE2** действует на кровеносные сосуды, вызывая **вазодилатацию**, стимулирует **секрецию ренина** в юкстагломеруллярном аппарате, ингибирует **реабсорбцию натрия** в толстой восходящей петле Генле и в дистальных частях нефронов, а в собирательных трубочках уменьшает **реабсорбцию воды**. В мозговом веществе почки **PGE2** предохраняет клетки от высокой осмолярности.

Ингибиторы циклооксигеназ. Образование простагландинов может быть подавлено с помощью ингибиторов циклооксигеназы. Подавление дея-

тельности циклооксигеназ (например, ацетилсалicyловой кислотой, содержащейся в обезболивающих препаратах) может привести к **порокам развития почек**, которые в основном касаются их коркового вещества. Во взрослом организме в нормальном состоянии тем не менее очевидно, что потеря производимых простагландинами эффектов может быть компенсирована через другие механизмы, поскольку ингибиторы циклооксигеназ не вызывают каких-либо существенных нарушений функционирования почек (при нормальных дозах).

Клото. Протеогормон Клото производится прежде всего в почках. Гормон ингибирует реабсорбцию фосфата в проксимальных трубочках и повышает реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных трубочках. К тому же этот гормон уменьшает образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а также влияет на периферическое действие инсулина (разд. 21.4). Недостаток Клото приводит к ускоренному старению с преждевременным наступлением типично старческих расстройств, таких как кальцификация артерий (атеросклероз; см. 28.7), дегенерация легочной ткани (эмфизема легких; см. 32.2) и деминерализация костей (остеопороз; см. 31.2). И напротив, повышенное образование Клото увеличивает продолжительность жизни мышей приблизительно на 30%. У человека некоторые генетические варианты Клото также могут быть связаны с долголетием.

29.7. Гепаторенальный синдром

Замена здоровой ткани печени фиброзной при таких патологиях, как цирроз печени, приводит иногда к олигурической почечной недостаточности, болезни, известной как гепаторенальный синдром. Это в первую очередь случается из-за нарушенной регуляции кровообращения: при циррозе происходит застой крови за счет сужения сосудистого русла в больном органе, сопровождающийся повышением гидростатического давления в капиллярах и увеличением фильтрации жидкости в брюшную полость (асцит). В то же время снижается образование плазменных белков в паренхиме печени, что приводит к гипопротеинемии и, как следствие, к увеличению периферической фильтрации плазменной жидкости (отеку).

Асцит и отеки уменьшают объем циркулирующей плазмы, тем самым понижая артериальное давление. К поражению всех систем органов ведут также эндотоксины и биогенные амины из кишечника, которые в норме обезвреживаются в печени. При повреждении тканей печени эти вещества попадают из воротной системы печени в общий кровоток. Эндотоксины вызывают образование индуциальной NO-синтазы, а повышение уровня свободного NO принуждает сосуды к вазодилатации (разд. 28.8). Из-за периферийной вазодилатации организму начинает угрожать гипотония, которая

может быть предотвращена только путем мощного возбуждения симпатической нервной системы. Возбуждение симпатической нервной системы снижает за счет сжатия почечных сосудов почечный кровоток (ишемия) и GFR. Снижение почечного кровотока способствует выбросу ренина с последующим образованием ангиотензина II и секреции альдостерона и АДГ. АДГ и альдостерон увеличивают реабсорбцию воды и хлорида натрия в канальцах, и почки в результате выделяют из себя небольшие объемы высококонцентрированной мочи (олигурия).

Коротко

Гормоны почек

Почки производят различные обладающие гуморальным воздействием факторы или гормоны с разнообразными функциями:

- эритропоэтин для стимуляции эритропоэза,
- тромбопоэтин для стимуляции тромбопоэза,
- кальцитриол для поддержания уровня обмена Ca^{2+} и фосфата,
- клото, который способствует почечной реабсорбции кальция, ингибирует почечную реабсорбцию фосфата, снижает образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и замедляет процессы старения,
- уродилатин для увеличения почечного выделения Na^+ ,
- действующие локально медиаторы, такие как простагландины и кинины,
- фермент ренин, который приводит к образованию ангиотензина, служащего в свою очередь для регуляции артериального давления.

29.10. Важнейшие количественные характеристики функционирования почек

Скорость клубочковой фильтрации

Наиболее важной характеристикой функционирования почек является скорость клубочковой фильтрации.

Определение скорости клубочковой фильтрации (GFR). Вещества, которые свободно фильтруются, представлены в фильтрате практически в той же средней концентрации, что и в плазме (P). Поэтому их отфильтрованное количество будет равняться $P \cdot \text{GFR}$. Если они и не реабсорбируются, и не секрециируются, их экскреция (M_e) также будет равна этому значению, т. е.

$$M_e = M_f \quad \text{или} \quad U \cdot V_U = \text{GFR} \cdot P,$$

где U — концентрация данного вещества в конечной моче, а V_U — скорость образования мочи. Ис-

ходя из этого, после измерения U , V_U и P значение GFR можно рассчитать следующим образом:

$$GFR = U \cdot V_U / P.$$

Фильтрацию полисахарида инулина можно считать свободной, и он не реабсорбируется и не секретируется. Поэтому его зачастую используют для определения GFR. Для этого, однако, требуется его инфузия. В более простом случае для определения GFR используется креатинин, ангидрит креатина. Креатинин непрерывно секретируется в мышцах, и, следовательно, нет нужды в его введении извне. Поскольку транспортные процессы в канальцах затрагивают его лишь в крайне небольшой степени, он также позволяет дать оценку значению GFR.

Пример. Концентрация креатинина в плазме (P) у пациента была 0,1 ммоль/л, концентрация в моче (U) – 5 ммоль/л, скорость образования мочи 2 мл/мин. Тогда $GFR = 5 \text{ (ммоль/л)} \cdot 2 \text{ (мл/мин)} / 0,1 \text{ (ммоль/л)} = 100 \text{ мл/мин}$.

Концентрация креатинина в плазме крови. В клинической практике значение концентрации в плазме креатинина часто используется в качестве первоочередного показателя функционирования почек. Поскольку креатинин выводится из организма почти исключительно почками, его образова-

ние должно соотноситься с интенсивностью процессов выделения в почках в единицу времени. При снижении GFR экскреция креатинина в почках (M_e) поначалу уступает его продукции (M_p) в единицу времени. Из-за этого концентрация креатина в плазме возрастает до тех пор, пока его фильтруемые в единицу времени количества не достигнут значений синтезируемых в единицу времени. В состоянии равновесия $M_e = M_p$. При постоянной продукции креатинина, таким образом, произведение GFR и плазменной концентрации – величина постоянная ($GFR \cdot P = M_e = M_p$), а **концентрация в плазме растет обратно пропорционально GFR** (рис. 29.21).

Тем не менее продукция креатинина связана с **мышечной работой** и не является константой. Увеличение продукции креатинина требует его повышенной экскреции с мочой, т. е. повышение концентрации креатинина в плазме при той же GFR. Умеренное снижение GFR поэтому можно легко упустить из виду, если оно сопровождается снижением продукции креатинина.

Хроническая почечная недостаточность (см. 29.8) приводит к повышению уровня креатинина в плазме в связи с уменьшением GFR. При этом концентрация других выводимых почками веществ возрастает. Увеличение концентрации токсичных растворенных веществ приводит в конечном счете к гемодиализу или диализу (см. 29.9).

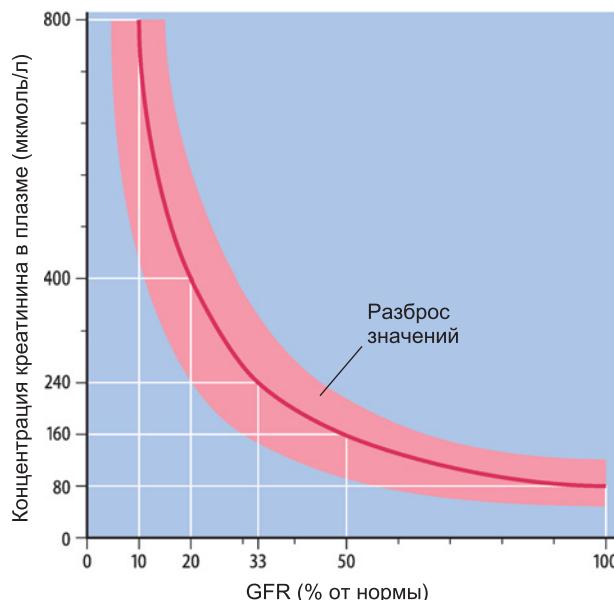


Рис. 29.21. Зависимость концентрации креатинина в плазме крови от клиренса креатинина. Это отношение справедливо при условии, что креатинин образуется с постоянной скоростью, не метаболизируется и фильтруется свободно в почках, не секретируется и не поглощается. Разброс значений в первую очередь вызван разными темпами производства креатинина

29.8. Хроническая почечная недостаточность

Причины. Наиболее частыми причинами прогрессирующего разрушения почечной ткани служат сахарный диабет, постоянно повышенный уровень артериального давления (гипертония), воспаление (glomerулонефрит и пилонефрит), отравление и обратный отток мочи при перенесении мочеточником мочеполовой инфекции с осложнениями. Замена почечных клубочков и канальцев соединительной тканью приводит к так называемому сморщиванию почки (нефросклерозу). В случае потери более чем 80% нефронов почки обычно не в состоянии адекватно выполнить свои функции по выработке гормонов и секреции (хроническая почечная недостаточность).

Последствия. Результатом хронической почечной недостаточности является увеличение концентрации обычно выводимых из организма через почки («уреометических») веществ в крови (урея). Внешне нарушение функционирования почек первоначально проявляется уменьшением (олигурия) или полным исчезновением (анурия) выделяемой мочи. Однако, как правило, объем мочи не отражает реальных масштабов проблемы, так как параллельно с GFR уменьшается и реабсорбция в канальцах, и уменьшение объема испускаемой мочи носит первоначально только умеренный характер. Моча не такая

концентрированная, и экскреция основных ее компонентов снижается. Одним из основных последствий ограниченной способности почек к выведению является сохранение фосфата, который образует комплексы с кальцием в крови и вследствие этого происходит нарушение баланса неорганических триггеров (разд. 31.4). Уменьшение выведения почками H^+ приводит к ацидозу (разд. 35.3), удержание воды и соли — к гипергидратации (разд. 30.5), а сохранение K^+ — к гиперкалиемии (разд. 30.6). Удержание в почках малорастворимых солей мочевой кислоты может (в редких случаях) приводить к гиперурикемии и патологическому их отложению в организме, особенно в суставах (подагра). Наконец, снижение секреции эритропоэтина закономерно влечет за собой анемию, вследствие чего пациенты имеют бледный вид.

Клиренс вещества

! Клиренс и выделяемая фракция вещества являются характеристиками фильтрации, реабсорбции и секреции.

Клиренс и выделяемая фракция. Отфильтрованные количества инулина и креатинина будут в конечном счете выведены. Объем плазмы, очищенной от инулина или креатинина (англ. *clearance* — очистка), зависит от GFR. Для тех веществ, которые частично реабсорбируются, клиренс рассчитывается как

$$C = U \cdot V/P$$

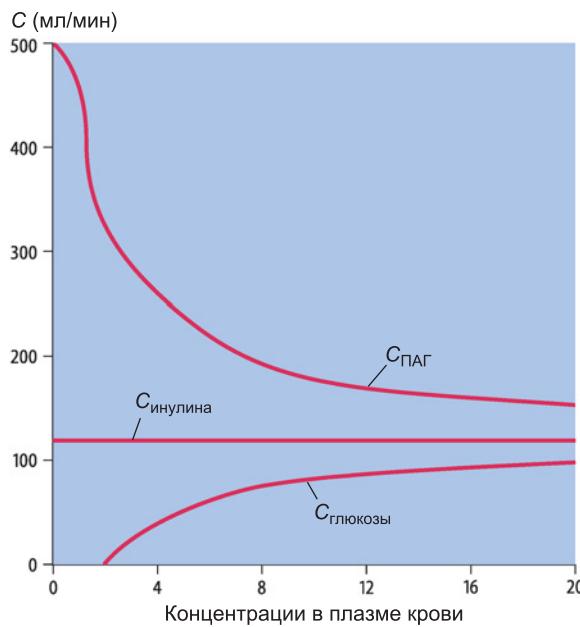


Рис. 29.22. Клиренс различных веществ. Конвергенция показателей клиренса различных веществ с увеличением их концентрации в плазме. (По данным: Pitts, 1972)

и его значение будет меньше GFR. Для веществ, дополнительно секретируемых, он будет больше GFR (**рис. 29.22**). Отношение клиренса вещества к GFR называют выделяемой фракцией. Выделяемая фракция инулина и креатинина равна 1.

■ Пример. У некоего пациента концентрация мочевины в плазме равна 5 ммоль/л, а концентрация мочевины в моче — 80 ммоль/л. Скорость образования мочи — 3 мл/мин. Клиренс мочевины, таким образом, равен: $C = 80 \text{ (ммоль/л)} \cdot 3 \text{ (мл/мин)} / 5 \text{ (ммоль/л)} = 48 \text{ мл/мин}$. Если GFR пациента — 100 мл/мин, то его выделяемая фракция мочевины — 0,48. Это означает, что пациент испускает около половины отфильтрованной мочевины.

Оsmотический клиренс, клиренс свободной воды. Клиренс всей совокупности осмотически активных веществ называется осмотическим:

$$C_{osm} = V_U \cdot U_{osm}/P_{osm}.$$

Отняв объем мочи, соответствующей осмотическому клиренсу, можно получить значение клиренса свободной воды:

$$C_{H_2O} = V_U \cdot (1 - U_{osm}/P_{osm}).$$

В гипоосмотической моче выводится много воды из организма по сравнению с изотоничной плазме (P_{osm}) экскреции; активная экскреция осмотически активных веществ не требуется. Клиренс свободной воды в этом случае имеет положительное значение. Если осмолярность мочи выше, чем в плазме, клиренс свободной воды имеет отрицательное значение.

■ Пример. Некий пациент выделяет 6 мл мочи/мин с осмоляльностью 145 мосмоль/кг воды. Для изотоничного плазме ($P_{osm} = 290$ мосмоль/кг H_2O) раствора секреция осмотически активных веществ будет $6 \text{ (мл/мин)} \cdot 145 \text{ (мосмоль/кг воды)} / 290 \text{ (мосмоль/кг воды)} = 3 \text{ мл/мин}$. Таким образом, клиренс свободной воды будет иметь значение $6 \text{ мл/мин} - 3 \text{ мл/мин} = 3 \text{ мл/мин}$. Если моча будет иметь осмолярность 580 мосмоль/кг H_2O , то (при скорости образования мочи 6 мл/мин) это соответствует 12 мл/мин для изотоничного плазме раствора компонентов мочи, что приводит к отрицательному клиренсу свободной воды $6 - 12 = -6 \text{ мл/мин}$.

29.9. Заместительная почечная терапия

Диализ. Больной с тяжелой стадией почечной недостаточности может жить только благодаря устранению мочевых метаболитов. Накопленные в теле электролиты и органические вещества могут быть устранены из организма путем **диализа**. В его ходе кровь пропускается через полупроницаемую трубочку, которая допускает диффузию веществ во внешний раствор диализной жидкости (гемодиализ). Процедура гемодиализа длится 4 ч и требует приблизительно каждые 3 дня. В качестве альтернативы искусственными растворами может промываться

брюшная полость. При этом «мочерасторимые» вещества диффундируют в брюшную полость из крови и удаляются там. Вода в этом случае устраняется с помощью гипертонических растворов. Регулирование состава электролитов тела через почки может быть полностью заменено любым из этих двух способов. Но искусственные мембранны в гемодиализе или капиллярные стенки при перitoneальном диализе не допускают прохождение сквозь них некоторых крупных пептидов, которые в норме деградируют в почках. Эти пептиды мешают помимо всего прочего работе клеток иммунной защиты. Диализ не может заменить регуляторную и метаболическую функции почек.

Трансплантация. Эти функции, напротив, восстанавливаются после трансплантации почки. Трансплантированная почка может взять на себя все функции старых почек, а ее выделительная функция может быть адаптирована к потребностям организма через гормональные эффекты в каждый момент времени. Тем не менее доноры и пациенты, как правило, генетически различны (если они не одногенетические близнецы). Из-за этого пересаженная почка экспонирует белки, которые распознаются иммунной системой реципиента как чужеродные. Результатом является иммунная реакция против пересаженного органа, которая должна подавляться назначенными врачом иммунодепрессантами.

Достижение насыщения при процессах транспорта

■ Насыщение при процессах транспорта описывается максимальной пропускной способностью (или почечным порогом) и аффинностью.

Максимальная пропускная способность транспорта и аффинность при насыщении. Ряд почечных процессов переноса характеризуется максимальной скоростью транспорта, которая, как правило, находится в пределах диапазона значений количества отфильтрованного вещества (M_f) (рис. 29.23) или немного выше его. Для описания процесса выведения указанного вещества (M_e) вводятся специальные кинетические параметры для транспортной системы, такие как **максимальная пропускная способность транспорта** (T_m) и **аффинность** (отчетливое средство). Для описания скорости транспорта (M_t) применяется простое уравнение:

$$M_t = C \cdot T_m / (C + C_w),$$

где C — текущая концентрация субстрата, C_w — значение концентрации, при котором достигается половина максимальной пропускной способно-



Рис. 29.23. Фильтрация, реабсорбция и выделение веществ, для процессов транспорта в которых в почках характерно насыщение. Приведены зависимости соответственно фильтрации (f , обозначено синим), реабсорбции (r , обозначено коричневым), секреции (s , обозначено красным) и выделения (a , обозначено зеленым) в единицу времени от концентрации данного вещества в плазме крови. Слева: реабсорбция с высокой аффинностью (например, для глюкозы или фосфата). В красной зоне достигается максимальная пропускная способность транспорта (почечный порог). Отфильтровывается дополнительное количество вещества, а затем они выводятся из организма. Концентрация глюкозы (5 ммоль/л), как правило, заметно ниже почечного порога. Он достигается только при ее двукратном увеличении (10 ммоль/л, G_2). Дальнейшее увеличение концентрации глюкозы в плазме (12 ммоль/л, G_3) приводит к значительной глюкозурии. Посередине: реабсорбция с низкой аффинностью (например, для мочевой кислоты). Мочевая кислота начинает выводится уже при такой концентрации в плазме, когда процесс реабсорбции еще далек от насыщения (0,3 ммоль/л, H_1). С повышением ее концентрации в плазме увеличивается интенсивность как реабсорбции, так и выведения. Справа: секреция (например, параминогиппуровой кислоты, ПАГ). При низких концентрациях в плазме (ПАГ₁) секреция еще не достигает насыщения и вся попавшая в почки ПАГ выводится из организма. Клиренс ПАГ примерно равен почечному плазмоктуку (RPF приблизительно в 5 раз выше, чем GFR). При высокой концентрации плазмы секреция достигает насыщения и интенсивность выделения больше не пропорциональна RPF.

сти. Выведение данного вещества описано формулой

$$M_e = M_f - M_t.$$

При чистой реабсорбции M_t имеет положительное значение, при чистой секреции M_t отрицательно. С увеличением концентрации вещества в плазме крови (P) увеличивается, с одной стороны, количество отфильтрованного ($M_f = P \cdot GFR$) вещества, с другой стороны, концентрация при транспортере (C) и, следовательно, скорость транспорта.

Процесс реабсорбции с высокой аффинностью. При высокой аффинности или небольших количествах вещества, попадающих на транспортер, уже самой низкой концентрации субстрата достаточно для достижения максимальной скорости транспорта, и вещество почти полностью поглощается, в то время как количество фильтрата не превышает максимальную скорость транспорта (рис. 29.23). Как только максимальная скорость транспорта будет превышена, дополнительные отфильтровывающиеся количества вещества будут полностью выводиться из организма. Переход от полной реабсорбции к началу выделения (почечный порог) довольно резок (рис. 29.22).

Почечный порог для фосфатов, как правило, примерно на 20% ниже, чем их концентрация в плазме, т. е. около 20% от отфильтрованного количества вещества будет выведено. Для глюкозы почечный порог (10 ммоль/л) примерно в два раза выше ее концентрации в плазме в состоянии натощак (около 5 ммоль/л). Поэтому только при крайнем увеличении концентрации глюкозы в плазме (> 10 ммоль/л) она выводится из организма, как это может происходить при сахарном диабете (разд. 21.4). Примерами субстратов процессов транспорта с высокой аффинностью могут служить некоторые аминокислоты (рис. 29.23).

Пример. Пациент с плохо контролируемым сахарным диабетом имеет концентрацию глюкозы в плазме 15 ммоль/л. Его GFR составляет 100 мл/мин (0,1 л/мин), а максимальная пропускная транспортная способность для глюкозы составляет 1 ммоль/мин. Скорость экскреции глюкозы у него равна соответственно: $0,1$ (л/мин) \times $\times 15$ (ммоль/л) $- 1$ (ммоль/мин) $= 0,5$ ммоль/мин. У этого пациента удаляется треть отфильтрованного количества глюкозы.

Процесс реабсорбции с низкой аффинностью (высокой $C_{1/2}$). Процессы низкоаффинного транспорта работают при малых концентрациях субстрата намного ниже максимальной скорости транспорта, и она непрерывно выводится из организма еще до того, как отфильтрованные количества субстрата превысят максимальную скорость его транспорта. При возрастании его концентрации в плазме увеличивается не только количество

отфильтровавшегося вещества, но и скорость его реабсорбции, в результате чего значения его экскреции растут несколько более полого, чем его фильтрации (рис. 29.23). Примерами таких субстратов служат мочевая кислота и глицин.

Определение почечного кровотока

! Величина почечного кровотока может быть получена исходя из клиренса секретируемых веществ.

Определение почечного плазмотока. Если некое вещество секретируется, его отфильтровавшиеся и транспортируемые количества необходимо сложить. **При процессах секреции с высокой аффинностью** (например, при секреции парааминогиппуровой кислоты) почки будут выделять все поступающие в них количества данного вещества, до тех пор пока процессы транспорта в них не достигнут насыщения (рис. 29.20):

$$M_e = P \cdot RPF.$$

При этом RPF (почечный плазмоток) — это объем плазмы, проходящий через почки в единицу времени. Для полностью секретирующихся веществ почечный клиренс оказывается идентичен RPF.

■■■ Если интенсивность отдачи в находящуюся в почках плазму крови транспортируемых веществ не достигает максимальной скорости фильтрации или аффинности механизмов секреции, почечный клиренс оказывается меньше RPF.

Почечный кровоток. Исходя из RPF и гематокрита (Hkt) можно рассчитать почечный кровоток (RBF):

$$RBF = RPF / (1 - Hkt).$$

■■■ **Пример.** Если концентрация ПАГ в плазме крови испытуемого составляет 0,2 ммоль/л (насыщение не достигнуто), в моче — 20 ммоль/л, а скорость потока мочи составляет 6 мл/мин, тогда почечный плазмоток будет равняться: $RPF = 20$ (ммоль/л) \cdot 6 (мл/мин) $/ 0,2$ (ммоль/л) $= 600$ мл/мин. При гематокrite 0,40 почечный кровоток будет достигать $RBF = 600$ (мл/мин) $/ 0,6 = 1$ (л/мин).

Коротко

Важнейшие количественные характеристики функционирования почек

Важными количественными параметрами функционирования почек являются скорость клубочковой фильтрации, почечный плазмоток и выделяемая фракция отдельных веществ.

Реабсорбция и секреция многих веществ связаны с насыщением при транспортных процессах, которое описывается аффинностью и максимальной пропускной способностью (или почечным порогом).

Литература

- Brenner BM (ed) (2004) Brenner and Rector's the Kidney. Saunders, Philadelphia
- Bushinsky DA (2001) Kidney stones. *Adv Intern Med* 47: 219–238
- Divers J, Freedman Bl (2010) Susceptibility genes in common complex kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19 (1): 79–84
- Eknayan G et al. (2002) Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl. J Med* 347: 2010–2019
- Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W (2005) Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. *Physiol Rev* 85 (1): 319–371
- Kuro-o M (2010) Klotho. *Pflügers Arch*: 459: 333–343
- Lang F, Artunc F, Vallon V (2009) The physiological impact of the serum and glucocorticoid-inducible kinase SGK1. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18 (5): 439–48
- Massry SG, Glassock RJ (2001) Textbook of nephrology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Mullins LJ, Bailey MA, Mullins JJ (2006) Hypertension, kidney, and transgenics: a fresh perspective. *Physiol Rev* 86 (2): 709–746
- Paul M, Poyan-Mehr A, Kreutz R (2006) Physiology of local renin-angiotensin Systems. *Physiol Rev* 86 (3): 747–803
- Vallon V, Mühlbauer B, Osswald H (2006) Adenosine and kidney function. *Physiol Rev* 86 (3): 901–940
- Verrey F, Singer D, Ramadan T, Vuille-dit-Bille RN, Marotta L, Camargo SM (2009) Kidney amino acid transport. *Pflügers Arch.* 458 (1): 53–60
- Wilson FH et al. (2001) Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 293: 1107–1112

Глава 30

Водный и электролитный обмен

Понтус Б. Перссон

Введение

Пациент был госпитализирован с циррозом печени и асцитом (застоем жидкости в брюшной полости). Скопившаяся в брюшной полости жидкость (12 л) причиняла пациенту боль и затрудняла дыхание. Дежурный врач сделал прокол брюшной полости и позволил всей жидкости вытечь. В результате пациент поначалу почувствовал мгновенное облегчение, но спустя несколько часов испытал сосудистый шок. К сожалению, врач упустил момент, когда вслед за вытекающей из брюшной полости жидкостью начала выделяться плазма крови. Уменьшение объема плазмы крови приводит к сосудистому шоку гиповолемического типа.

в среднем на 60% «сформирована» из воды). Вода образуется, кроме того, непосредственно в самом организме в процессе окислительного разложения органических веществ. При сжигании 1 г жиров образуется более 1 мл воды, 1 г углеводов – 0,6 мл, 1 г белков – 0,44 мл. Таким образом у нас ежесуточно образуется приблизительно 300 мл воды. Кенгуровый прыгун способен за счет этой метаболической воды практически полностью удовлетворять свою потребность в воде. Но человек помимо нее должен все же

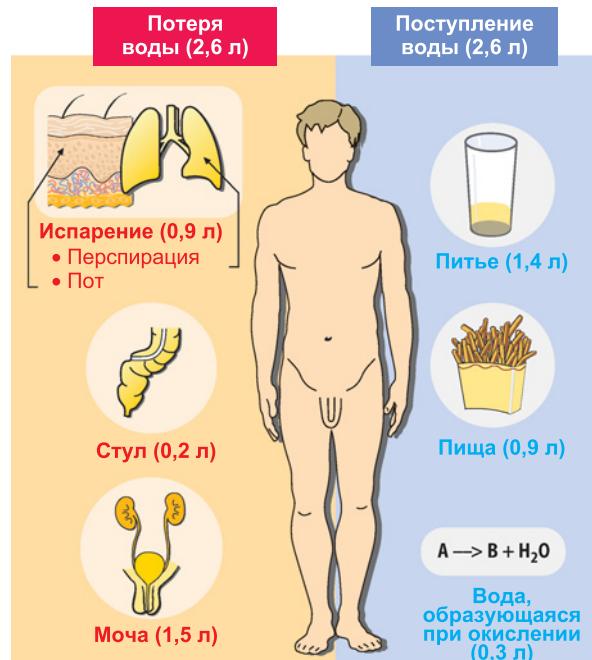


Рис. 30.1. Суточный водный баланс человека (средние значения). Баланс уравновешен, т. е. потребление воды совпадает с ее отдачей. Основными источниками воды служат напитки и продукты питания. Выведение воды осуществляется преимущественно благодаря выделению пота и мочеиспусканию

30.1. Водно-электролитный баланс

Водный баланс

! Водный баланс в организме обеспечивает поступление и выведение правильных объемов жидкости и должный ее электролитный состав; каждые сутки свыше 2,5 л выводится из организма благодаря работе почек и кишечника, а также через поверхность тела.

Поступление жидкости. Без употребления жидкости невозможно обойтись, организм должен постоянно пополнять запасы воды. Посредством только почечной секреции каждые сутки человек теряет 1,5 л жидкости (рис. 30.1). Объем жидкости, ежесуточно испаряющейся с **потом** через кожу, может превышать 1 л.

Дефицит жидкости не может быть восполнен исключительно за счет питья и еды (пища

потреблять не менее 1 л воды с питьем и почти 1 л с пищей.

Всасывание воды в кишечнике связано главным образом с осмотической силой. Именно поэтому на соревнованиях «кто больше выпьет» напитки, изоосмотические эпителию кишечника, не успевают оказать существенного влияния на организм. Состязание может закончиться до того, как жидкость усвоится телом.

Выведение жидкости. Кожа в норме служит надежным барьером от нежелательных потерь воды. **При повреждении кожи этот барьер** (например, при ожоге) теряет свои защитные свойства и происходит испарение значительных количеств воды. Незаметное испарение воды с поверхности тела (без учета происходящего при этом потоотделения) называется **неощущаемым дыханием** (лат. *perspiratio insensibilis*). К этому добавляется выдыхаемая вода, так как воздух в альвеолах легких насыщается водянымиарами. Только через дыхание мы можем терять до 500 мл воды в день. Пищеварительный тракт также должен сберегать воду. Слюна, желчь, желудочные и кишечные соки — это примерно 8 л жидкости, которые должны быть абсорбированы обратно. К ним добавляется также вода, попадающая в пищеварительный тракт после потребления извне. В норме всего лишь 200 мл воды выводится с фекалиями. Патологическое увеличение выделяемых кишечником количеств жидкости (до 20 л в сутки, например, при холере) может, однако, повлечь за собой угрожающее жизни обезвоживание.

Электролитный баланс

! В здоровом организме почка — главный орган выведения поваренной соли; электролитный баланс тонко регулируется.

Поступление электролитов. Поступление электролитов может значительно колебаться. Так, у среднестатистического европейца имеется выраженное пристрастие к соленому, отчего и потребление соли выше необходимого.

Почечное и кишечное выделение. Почки берут на себя основную нагрузку по поддержанию баланса, выводя избыточные электролиты, однако и кишечное всасывание и выведение кишечником некоторых электролитов, прежде всего бивалентных катионов, таких как Ca^{2+} и Mg^{2+} (табл. 30.1), играют важную роль в их регулировании. Поэтому колебание концентрации электролитов не оказывается существенным. **Расстройство кишечного всасывания** может иметь опасные последствия, в пищеварительных соках начинает расти содержание соли и бикарбонатов. Поваренная соль может в дальнейшем в значительных количествах выводиться через пот.

Таблица 30.1. Суточный электролитный обмен в теле взрослого человека

Общий объем оборота (ммоль/24 ч)	Доля от общего объема выделения (%)		
	Моча	Фекалии	Пот
Натрий	150	95	4
Калий	100	90	10
Хлор	100	98	1
Кальций	20	30	70
Магний	15	30	70

Коротко

Состав клетки

Водно-электролитный баланс

Водно-электролитный баланс представляет собой обеспечение поступления и выведения правильных объемов жидкости и поддержание ее должного электролитного состава:

- Поступление воды и электролитов происходит путем принятия через рот, а метаболическая вода кроме того, образуется при окислительном разложении пищи.
- Выведение жидкости происходит благодаря почечной секреции, через фекалии, потоотделение и *perspiratio insensibilis*. Последнее включает в себя воду, незаметно испаряющуюся через кожу и легкие.

Баланс электролитов обусловлен регуляцией прежде всего почками, допускающей отклонения лишь в узких пределах.

30.2. Жидкость во внутриклеточном и межклеточном пространствах

Доля воды в организме

! Вода составляет не менее половины веса нашего тела; конкретные значения зависят от возраста, пола и т. д.

Вода составляет от половины до трех четвертей веса нашего тела. Относительная доля воды в теле зависит от ряда факторов:

- Доля воды изменяется при старении (рис. 30.2). Ее уменьшение (главным образом, в межклеточном пространстве) с **возрастом** является преимущественно следствием деградации мышечной ткани, в которой содержится много воды.
- Доля воды зависит от **половой принадлежности** и различий в конституции тела. Жировая ткань

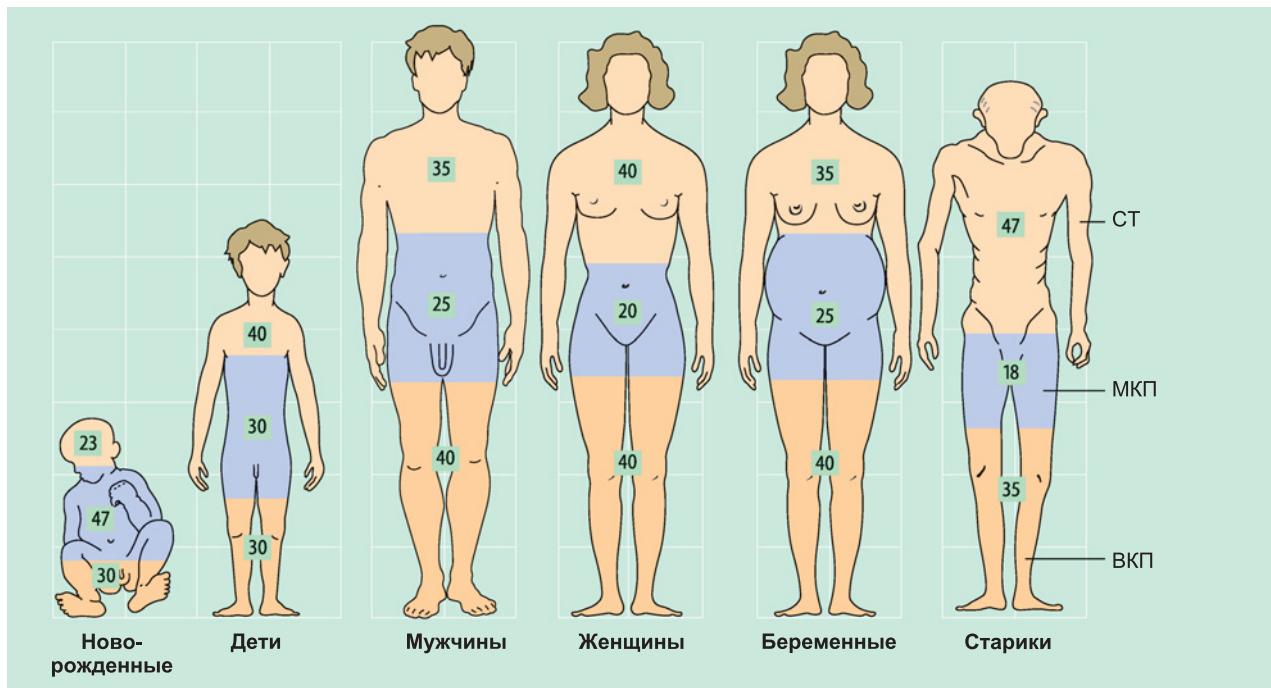


Рис. 30.2. Доля воды, принадлежащей как внутриклеточному, так и внеклеточному пространству, в общей массе тела; показано влияние пола и возраста. В типичных значениях обнаруживается существенная изменчивость (в частности, в связи с жироотложением). МКП — межклеточное пространство, ВКП — внутриклеточное пространство, СТ — соединительные ткани (костная, жировая и т. д.)

содержит крайне мало воды — всего лишь около 20%. Поэтому доля воды в массе тела у полных людей меньше, чем у худых. У женщин доля воды меньше, чем у мужчин, так как в женском организме процент жировой массы выше.

Жидкость во внутриклеточном и межклеточном пространствах

! Вода в теле распределена между объемами жидкости, заполняющей межклеточное и внутриклеточное пространства, ограниченными друг от друга.

Межклеточное пространство. В многоклеточном организме с внешней средой непосредственно контактируют уже не все клетки. Вместо этого формируется «внутренняя среда», изначально в эволюции напоминавшая внешнюю среду, или межклеточное пространство.

Наибольшую часть внеклеточного пространства занимает интерстициальное пространство (рис. 30.3). Это фактическое пространство между клетками. Интерстициальное пространство является не простым скоплением жидкости, иначе ноги после вставания едва влезали бы в обувь. Сила тяжести действительно вызывает провисание жидкости. Интерстициальное пространство больше похоже на гель. Плотная сеть, состоящая из коллагенов

и протеогликанов, пронизывает интерстициальное пространство, оставляя пустыми только крошечные его части. Эти пропуски заполнены межклеточной жидкостью. Интерстициальное пространство может быть жидким, как в лимфе, или студенистым, как в пуповине, а также твердым, как в хряще.

Плазма и трансцеллюлярное пространство. Определенные участки межклеточного пространства относятся к плазме и трансцеллюлярному пространству. Пространство плазмы отделено от интерстициального пространства слоем эндотелиальных клеток. В свою очередь, трансцеллюлярное пространство отделено от интерстициального пространства близлежащим слоем эпителиальных клеток.

Трансцеллюлярная жидкость находится в плевральной, брюшной и перикардиальной полостях. К ней также относятся пространство ликвора, камеры глаз и просветы мочеполового тракта, желудочно-кишечного тракта и желез.

Внутриклеточное пространство. Самый большой компартмент, на который приходится от 30 до 40% от веса тела, — это внутриклеточное пространство, т. е. совокупность объемов отдельных клеток (рис. 30.3). Приблизительно половину объема внутриклеточного пространства составляет цитозоль, кроме того, клетка включает в себя множество отделенных от цитозоля органелл, таких как митохондрии, лизосомы, эндосомы и ядра клеток (разд. 1.1).

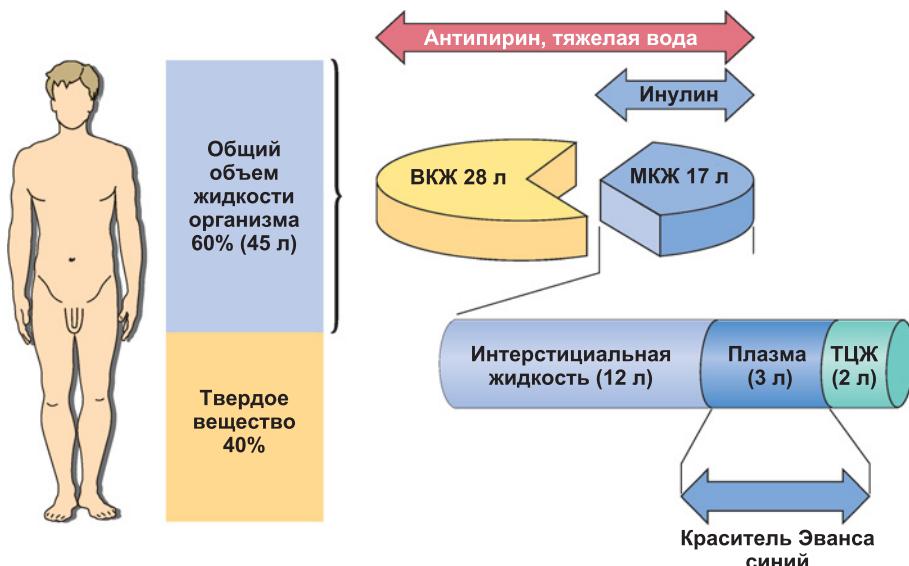


Рис. 30.3. Жидкости и заполняемые ими компартменты в организме, а также индикаторные вещества, используемые для определения их объема. Жидкости составляют более половины массы тела. Доля внутриклеточной жидкости (ВКЖ) при этом выше, чем доля межклеточной жидкости (МКЖ). Последняя находится преимущественно в интерстициальном пространстве, трансцеллюлярная жидкость (ТЦЖ) вносит наименьший вклад в общий объем МКЖ

Количественная оценка заполняемых жидкостью пространств и пула электролитов

! Точные количества различных индикаторных веществ можно использовать для определения количественных характеристик занимаемых жидкостью пространств.

Принцип разведения. Концентрация любого вещества (c) определяется как отношение его количества (M) к объему (V):

$$c = M/V. \quad (1)$$

■ Пример: мы добавляем в кофе чайную ложку с 1 г сахара, перемешиваем, а затем доводим концентрацию сахара до 0,5 г/л. Объем кофе станет равным 2 л ($1 \text{ г} / 0,5 \text{ г/л} = 2 \text{ л}$). По этому же принципу определяются занимаемые жидкостью пространства в теле. Мы вводим известное количество индикаторного вещества (M) в пространство, объем (V) которого нужно определить, и после того как оно равномерно распределится по объему, достигнув данной концентрации (c), вычисляем по ней данный объем ($V = M/c$).

Определение общего содержания воды в организме. Для того чтобы определить общее содержание воды в организме, чаще всего используется антибиотик, однако могут быть использованы также тяжелая вода сдейтерием (D_2O) или тритием или вода, меченная изотопом O^{18} . Эти молекулы, как и антибиотик, достигают всех заполненных жидкостью частей тела.

Определение объема межклеточного пространства. Наиболее часто для определения объ-

ема межклеточного пространства используется какой-либо инертный сахар, такой как инулин, хотя в этой роли может выступать и радиоактивный бромид натрия. Все эти индикаторы частично попадают во внутриклеточное пространство, и ни один из них не достигает объема всего межклеточного пространства за разумный промежуток времени. Оценка объема межклеточного пространства становится поэтому неточной.

Подсчет объемов крови и плазмы. Объем плазмы определяется раствором Эванса синего. Этот индикатор удерживается почти исключительно в плазматическом пространстве, что обусловлено образованием связей с белками плазмы. В ядерной медицине в качестве индикаторных веществ используются также радиоактивно меченные белки, например радиоактивно меченный альбумин. **Объем крови** может быть определен меченными с помощью Cr^{51} эритроцитами. Если какой-либо объем крови или плазмы известен, может быть получено значение сопряженного с ним объема: клетки крови могут быть выделены из плазмы путем центрифugирования (гематокрит; разд. 23.3.). Разделение получается неполным, поскольку почти 10% плазмы остаются захваченными в красной колонке клеток. Между объемом плазмы (V_p), объемом крови (V_b) и гематокритом (Hkt, в %), существует следующее соотношение:

$$V_p = V_b(1 - Hkt). \quad (2)$$

Принимая во внимание неполное разделение в результате центрифугирования обычными мето-

дами, соотношение можно преобразовать в модифицированный вид:

$$V_p = V(0,913 - Hkt). \quad (3)$$

Расчет объемов интерстициального и внутриклеточного пространств. Объемы этих двух компартментов не могут быть вычислены непосредственно, что может быть компенсировано следующими приемами:

- Объем интерстициального пространства рассчитывается из разности ранее определенных объемов межклеточного и плазматического пространств. Трансцеллюлярная жидкость не принимается при расчете во внимание.
- Внутриклеточный объем рассчитывается из разности общего содержания воды в организме и определенного объема межклеточного пространства.

■ ■ ■ **Поправка на утечку индикатора.** Имеющееся индикаторное вещество зачастую не остается в компартменте, объем которого необходимо рассчитать, а постепенно просачивается в другие занимаемые жидкостью пространства. До завершения его равномерного распределения по рассматриваемому объему индикатор частично покидает этот объем или даже полностью устраняется оттуда в некоторых случаях. В такой ситуации стоит провести несколько смешанных по времени измерений, до тех пор пока правильное значение объема сможет быть наконец оценено. Установив показатель логарифмической зависимости измеренных концентраций от времени, возможно экстраполировать значения концентрации индикатора в тот момент времени, в который полное перемешивание всего его введенного количества было бы достигнуто.

Определение пула электролитов. Добавляя соответствующий радиоактивный электролит, можно определить количество данных электролитов в организме. Метод подобен приему, использующему растворение индикатора в некотором объеме для его вычисления. Для оценки запасов Na^+ в организме удобен изотоп $^{22}\text{Na}^+$. Размер запасов в организме Na^+ (MNA) соответствует уравнению

$$M_{\text{Na}} = M_{22\text{Na}} \cdot [\text{Na}^+] / [^{22}\text{Na}^+]. \quad (4)$$

Здесь $M_{22\text{Na}}$ — это количество вводимого $^{22}\text{Na}^+$, а $[\text{Na}^+]$ и $[^{22}\text{Na}^+]$ обозначают соответствующие концентрации в плазме. Использование этого метода, однако, приводит к некоторым неточностям: проникновение и распределение в мозге и костях требует большого количества времени, в течение которого наблюдаемое вещество частично выводится из организма.

Перемещение жидкости между компартментами

! Активный обмен жидкостью обеспечивает баланс ее содержания в различных компартментах организма, без которого многие клеточные функции были бы нарушены.

Онкотическое давление и ионно-транспортные системы. Большие молекулы, такие как белки в клетках, сильно влияют на осмотический баланс в зависимости от своей концентрации. Эти белки создают **онкотическое давление**, затягивающее воду из интерстициального пространства в клетку. Такой всасывающий эффект еще более усугубляется находящимися в изобилии органическими веществами. Для того чтобы предотвратить чрезмерное набухание и не лопнуть, каждая клетка человека имеет серию ионно-транспортных систем, примечательную тем, что в ней количественно преобладают **Na^+/K^+ -АТФазы**. Эти ферменты выталкивают три иона Na^+ из клетки в обмен на два попадающих в клетку иона K^+ . Для того чтобы поддерживать такой насос в рабочем состоянии, значительная часть потребляемой нами ежедневно энергии расходуется на Na^+/K^+ -АТФазы. Результатом отсутствия энергетической подпитки будет отказ механизма насоса, набухание и гибель клеток. Патологоанатомы, учитывая такую особенность, распознают **пострадавшие от гипоксии клетки** по их набуханию, в частности поврежденные клетки сердечной мускулатуры после инфаркта миокарда.

Поддержание оптимального объема. Первой реакцией клеток, направленной на противостояние изменению их объема, является действие дополнительных механизмов транспорта электролитов:

- При увеличении объема клеток KCl, вносящий существенный вклад в осмотическое давление, направляется наружу в интерстициальное пространство. Это осуществляется по **K^+ - и Cl^- -каналам** и по **KCl-симтранспортерам** (рис. 30.4). Пропорциональное ушедшему KCl количество воды вытекает через водные каналы.
- Если клетки сокращаются, они усиливают активность **Na^+/K^+ -котранспортеров** или ионных **Na^+/H^+ -обменников** и **$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменников**, получая таким образом воду (рис. 30.4).

Недостатком регулирования объема клеток исключительно за счет ионов является то, что коле-

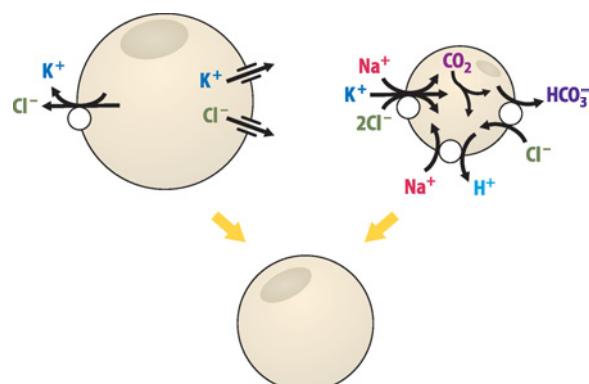


Рис. 30.4. Значение транспорта электролитов для регуляции объема клетки

бания во внутриклеточных концентрациях ионов влияют на стабильность и функционирование внутриклеточных белков. Кроме того, существующий электролитный дисбаланс неизбежно скажется на мембранным потенциале, а в мозге это допустимо лишь в узких пределах. Таким образом клетки используют для регулирования объема дополнительно органические осмолиты:

- при **деградации белков** образуются осмотически активные аминокислоты;
- после потребления глюкозы клетка может обеспечивать себя при помощи альдозоредуктаз **сorbitолом**, вносящим существенный вклад в осмотическое давление;
- при помощи сопряженных с Na^+ транспортных процессов поглощаются **инозитол, бетаин и таурин**. Органические осмолиты особенно остро требуются в условиях избыточной осмолярности в мозговом веществе почек.

Состав жидкости в различных компартментах

! Уникальный электролитный состав жидкости в компартментах является ключевым фактором для осуществления многих клеточных функций.

Концентрации электролитов во внутри- и межклеточном пространствах. Концентрации электролитов во внутри- и межклеточном про-

странствах значительно отличаются друг от друга. В клетках в ходе их жизнедеятельности накапливается множество органических веществ, таких как аминокислоты и субстраты гликолиза. В клетке, помимо того, находятся в высоких концентрациях отрицательно заряженные белки, которые с трудом проходят сквозь клеточную мембрану.

Распределение осмотически активных частиц.

В результате работы Na^+/K^+ -обменников концентрация Na^+ вне клетки намного выше, чем внутри ее. В то же время в клетке обнаруживается существенно более высокая концентрация белков и K^+ (табл. 30.2). В отличие от Na^+ , который в возбудимых клетках может диффундировать через клеточную мембрану фактически только при их деполяризации, ионам K^+ значительно легче преодолеть этот барьер. K^+ может выходить обратно наружу, создавая **мембранный потенциал**, что, в свою очередь, влечет выход накопленного Cl^- из клетки. Внутриклеточная концентрация Cl^- , как следствие, составляет лишь малую долю от внеклеточной. Таковы основные причины возникновения значительных различий в концентрациях, которые представлены в табл. 30.2. Примечательно, что внутриклеточная концентрация Ca^{2+} составляет только около 0,01% от внеклеточной его концентрации. Открывание Ca^{2+} -каналов в клеточной мембране приводит, таким образом, к массовому притоку Ca^{2+} , что является важным аспектом в регулиро-

Таблица 30.2. Концентрации электролитов в различных жидкостях организма

	Плазма		Интерстициальная жидкость		Внутриклеточная жидкость	
	мэкв/л	ммоль/л	мэкв/л	ммоль/л	мэкв/л	ммоль/л
Na^+	141	141	143	143	15	15
K^+	4	4	4	4	140	140
Ca^{2+}	5	2,5	2,6	1,3	0,0002**	0,0001**
Mg^{2+}	2	1	1,4	0,7	30	15
Сумма для всех катионов	152		151		185	
Cl^-	103	103	115	115	8	8
HCO_3^-	25	25	28	28	15	15
HPO_4^{2-}	2	1	2	1	85***	60***
SO_4^{2-}	1	0,5	1	0,5	20	10
Органические кислоты	4	4	5	5	2	2
Белки	17	2	< 1	<< 5	60	6
Сумма для всех анионов	152		151		185	
pH	7,4		7,4		7,1	
Объемы	3*		12		25	

* Из этого полного объема только 94% приходится на воду, а 6% — на белки; таким образом, соответствующие концентрации электролитов в водной составляющей плазмы примерно на 6% выше, чем просто в плазме в целом.

** Приведена концентрация для свободного Ca^{2+} в цитозоле.

*** Большая часть из этого количества находится в составе органических соединений (фосфаты гексоз, креатина, аденоцина и т. д.).

вании клеточных функций (разд. 2.4). Кроме того, протекание процессов метаболизма в клетке приводит к обогащению ее фосфатными соединениями и ионами H^+ . В клетке концентрация H^+ выше ($pH\ 7,1$), чем в интерстициальном пространстве и плазме ($pH\ 7,4$).

Определение состава плазмы крови

! Белки плазмы играют важную роль в капиллярной фильтрации и удержании некоторых электролитов в плазме.

Обмен между плазмой крови и интерстициальным пространством. Белки плазмы занимают небольшую часть ее объема (около 6%). Как уже было показано для межклеточного пространства в целом, эти белки вызывают онкотическое давление, удерживающее жидкость, в данном случае в просвете сосуда. Разница в онкотическом давлении между капилляром и интерстициальным пространством, таким образом, противостоит разнице в гидростатическом давлении, так как гидростатическое давление выталкивает жидкость из капилляра наружу в интерстициальную ткань (фильтрация; разд. 28.4.). В общем случае, белки плазмы плохо способны преодолевать эндотелий. Поэтому интерстициальная концентрация белка ниже плазменной, и разница в онкотическом давлении не утрачивается.

Равновесие Гиббса–Доннана. Белки в плазме не только поддерживают ее объем, но и вызывают ионный дисбаланс. Отрицательный заряд белков создает **отрицательный потенциал плазмы**, катионы сохраняются в плазме, анионы направляются в интерстициальное пространство. В более бедной белками интерстициальной жидкости ниже оказывается и доля связанного с белками Ca^{2+} , поэтому и общая концентрация Ca^{2+} там соответственно ниже. Стандартная концентрация белков плазмы создает потенциал немногим более $-1\ mV$, служащий притягивающей силой для катионов. В итоге концентрации K^+ и Na^+ в жидкости плазмы примерно на 5% выше, чем в интерстициальном пространстве, а концентрации Cl^- и HCO_3^- ниже приблизительно на такое же значение (равновесие Гиббса–Доннана).

Осмолярность, осмоляльность и онкотическое давление

! Не все частицы плазмы осмотически активны, потому что какая-то их доля образует комплексы с плазменными белками; в зависимости от этого изменяется и онкотическое давление.

Осмотически активные частицы в плазме крови. Общая совокупность осмотически актив-

ных частиц представляет собой сумму всех анионов, катионов и неэлектролитов. Значение осмолярности поддерживается в очень узких пределах. Концентрация вещества в плазме составляет около 300 ммоль/л (табл. 30.1). Тем не менее в действительности эффективная концентрация ниже, поскольку часть электролитов связывается с белками или находится в недиссоциированной форме. Таким образом, осмолярность приближается к значению, равному 270 мосм/л. Это еще не все, потому что в организме решающее значение имеет то, сколько осмотически активных частиц способно к свободной диффузии в водной составляющей плазмы. До 6% от объема плазмы принимают на себя белки плазмы; следует учесть при этом и наличие в плазме липидов. Таким образом, осмолярность плазмы будет ниже, чем характерное значение **осмоляльности** плазмы. Этот параметр вычисляется на основе количества осмотически активных частиц на 1 кг H_2O . Физиологическая осмоляльность человеческой плазмы составляет примерно 290 мосм/кг H_2O .

Локальные скачки давления в зависимости от позы. Гидростатическое давление весьма различно в разных местах организма. Соответственно в разных частях тела преобладают очень разные условия фильтрации. Представьте человека, стоящего на ногах: в этой позе капилляры в ногах испытывают чрезвычайно высокое кровяное давление в отличие от тех, что участвуют в кровообращении легких, и оказываются перегруженными. Во всех частях тела равновесие фильтрации так или иначе достигается за счет изменения проницаемости капилляров для определенных белков. Поэтому в легочные капилляры проникает значительно больше белков плазмы, чем сквозь эндотелий в капилляры ног. Онкотическое давление в **интерстициальном пространстве легких** составляет лишь около 70% от соответствующего давления в капиллярах! Этот небольшой пример дает ключ к пониманию важных клинических наблюдений: если пациенту проводят инфузию белков (для того чтобы компенсировать снижение уровня белков в плазме при **циррозе печени** или после голодания), после введения определенного количества белков все большее их число устремляется в интерстициальное пространство легких. Вслед за ними поступает вода, что создает угрозу для жизни в виде **отека легких**.

Мозг, кости и трансцеллюлярная жидкость

! Нейроны мозга сталкиваются только с незначительными колебаниями концентрации электролитов; желчные, поджелудочные и кишечные соки содержат много HCO_3^- , а пот богат $NaCl$; кости служат источником запасенных в них Ca^{2+} и Na^+ .

Омывающая мозг жидкость. В головном мозге эндотелиальные клетки при стимуляции

астроцитов образуют барьер, трудно проницаемый для полярных частиц (**гематоэнцефалический барьер**). Таким образом обеспечивается то, что на нейроны не будут влиять краткосрочные изменения концентрации электролитов в плазме. Прежде всего колебания концентрации K^+ будут иметь негативные последствия для возбудимости нервных клеток.

Кости. Весь запас Ca^{2+} нашего организма практически целиком сосредоточен в костях (**табл. 30.3**). Именно минеральный компонент костей, придающий им прочность, состоит из фосфата кальция и карбоната кальция. Гормоны, такие как эстрогены, глюкокортикоиды, паратиреоидный гормон, кальцитонин и витамин D, регулируют метаболизм в костях и процессы минерализации (разд. 31.2). В состав кости в значительной степени может входить и Na^+ , откуда он способен, хоть и не быстро, направляться в другие части тела.

Таблица 30.3. Распределение электролитов в различных компартментах (приведены округленные значения в %, поэтому сумма в некоторых случаях может превышать 100%)

	ВКО	МКО	Кости
K^+	88	3	9
Na^+	7	50	43
Ca^{2+}	< 0,1	0,1	100
Mg^{2+}	60	0,1	40
PO_4^{3-}	12	0,1	88
Cl^-	5	95	0

ВКО – внутриклеточный объем; МКО – межклеточный объем.

Трансцеллюлярная жидкость. Состав электролитов в трансцеллюлярной жидкости часто значительно отличается от интерстициального пространства. Желчные, поджелудочные и кишечные соки особенно богаты солями и **бикарбонатом** (HCO_3^-). Так, при диарее теряется большое количество не только воды, но и бикарбоната. Эта потеря может привести к ацидозу (разд. 35.3). Потоотделение, напротив, связано с потерей $NaCl$. Несмотря на то что концентрация соли в поте не достигает и половины ее концентрации в плазме крови, при обильном потоотделении, тем не менее, теряется большое количество электролитов.

Коротко

Жидкость во внутриклеточном и межклеточном пространствах

Более половины массы тела составляет вода. Ее распространение регулируют преимущественно гид-

ростатические, осмотические и онкотические силы. Вода в теле распределена между двумя ограниченными друг от друга заполненными жидкостью пространствами, т. е. межклеточным и внутриклеточным пространствами:

- **внутриклеточная вода** располагается преимущественно в цитозоле. В качестве основных ионов она содержит K^+ , отрицательно заряженные фосфатные соединения и белки;
- **внеклеточная вода** содержит в основном $NaCl$ и подразделяется на интерстициальное пространство, пространство плазмы и трансцеллюлярное пространство. Запас соли в организме, т. е. общее количество $NaCl$, определяет величину объема межклеточной жидкости, а за счет этого – и объема плазмы. Неравномерное распределение ионов по обе стороны от клеточной мембранные является следствием регуляции объема клетки и создает необходимую предпосылку для возникновения потенциала на клеточной мембране. Неорганические ионы и вещества с небольшим молекулярным весом свободно и покидают интерстициальное пространство, и проникают в него. Единственным исключением из этого является мозг.

30.3. Регулирование выделения воды и соли

Установление величины осмоляльности и объема различных компартментов

! Выпитая сверх необходимого количества жидкость стимулирует выделение мочи; в основе первого этапа регуляторной цепи, обеспечивающей это, лежит количественная оценка объема и осмоляльности жидкости.

Нарушение равновесия между объемом и осмоляльностью различных компартментов. Находясь в хорошей компании, человек может пить «в три горла», вследствие чего потребляет больше жидкости, чем это в самом деле необходимо для выравнивания объема внутренней среды организма. Большинство выпитых напитков не являются изоосмолярными, поэтому тело должно измерить разницу в осмоляльности и принять соответствующие контрмеры. В то же время изменение объема компартментов может происходить и не в связи со смещением значения осмоляльности. Достаточно вспомнить об обычных больничных инфузиях соли, распространяемой по венам по всему организму. Таким образом, организм сталкивается с двумя основными задачами:

- определение осмоляльности;
- обнаружение изменений в объеме компартментов.

Определение осмоляльности. Незначительные изменения в осмоляльности регистрируются нейронами в гипоталамусе, в циркумвентрикулярных (околожелудочковых) органах третьего желудочка мозга (в первую очередь в сосудистом органе (*organum vasculosum*) терминальной пластиинки (*lamina terminalis*)). Вода имеет свободный доступ ко всем заполняемым жидкостью компартментам, и ее приток ведет к опуханию клеток. Набухание этих нейронов позволяет определить распределение осмоляльности в организме.

Чувствительные к осмосу нейроны имеют инактивирующиеся при их расширении катионные каналы. Если при увеличении внеклеточной осмоляльности эти нейроны сжимаются, вероятность открывания катионных каналов увеличивается, что приводит к деполяризации, возбуждению и передаче через синапс сигнала секретирующими АДГ нейронам. Этот процесс путем открывания специфических натриевых каналов ведет к увеличению концентрации внеклеточного натрия. В то же время пептид **окситоцин** способствует на трийурезу в почках, воздействуя на окситоцинергические нейроны, распределенные в нейрогипофизе.

Антидиуретический гормон. В находящихся в тесной связи с чувствительными к осмосу ней-

ронами супраоптическом и паравентрикулярном ядрах (*nuclei supraopticus, paraventricularis*) секreтируется АДГ (рис. 30.5). Эти клетки и сами чувствительны к осмосу. При повышении осмоляльности высвобождение АДГ увеличивается. Его выброс осуществляется путем экзоцитоза запасающихся гранул в задней доле гипофиза. Уже небольшой подъем осмоляльности (около 1%) приводит к значительному повышению уровня АДГ в плазме, схема регуляции этого процесса имеет зависимость от уровня эстрогена и потому подвержена изменениям у женщин в зависимости от фазы менструального цикла.

Измерение объема компартментов. Уловить изменения в объеме компартментов для организма непросто из-за распределения этих изменений по частям тела. Информация об изменениях в конечном счете собирается и предоставляется нервной системе рецепторами растяжения. Для поддержания объемного гомеостаза измеряется степень деформации определенных регионов — **мест впадения вен в правое и левое предсердия**, а также клеток печени. Именно эти места были выбраны в процессе эволюции не случайно, так как давле-

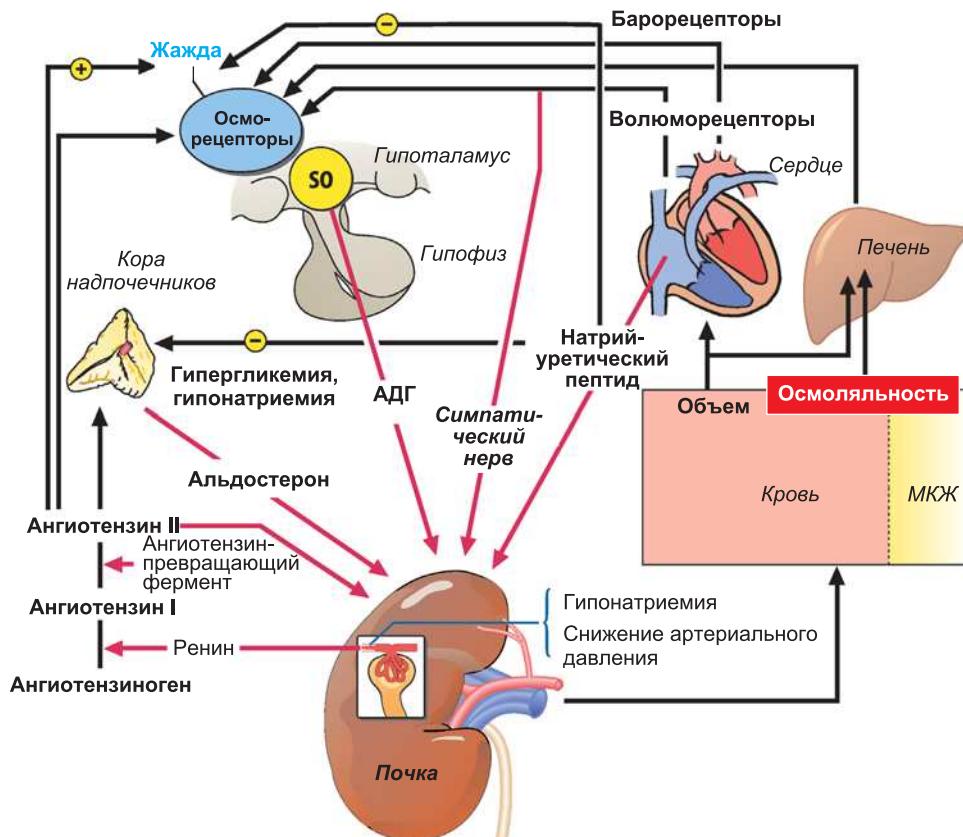


Рис. 30.5. Регулирование объема и осмоляльности. Изменение как объема крови, так и осмоляльности может восприниматься организмом и в результате вызывать жажду и влиять на регуляцию выделения жидкости. В контроле выделения жидкости задействованы главным образом АДГ, ренин-ангиотензиновая система, перфузионное давление, активность симпатической нервной системы, а также натрийуретические пептиды

ние в центральных венах сопряжено с объемом межклеточного пространства; печень же хорошо подходит для измерения осмоляльности и объема крови, поступающей в нее из воротной вены и полой вены.

Рефлекс Гауэра–Генри. Результатом растяжения рецепторов объема является ограничение экзоцитоза АДГ и ингибирование активности симпатической нервной системы в почках. Рецепторы растяжения, расположенные в месте перехода полой вены (*v. cava*) в правое предсердие, обладают особенно сильным влиянием на выброс АДГ. **Уменьшенное высвобождение АДГ**, вызываемое передачей сигнала от афферентных ветвей блуждающего нерва (*n. vagus*) о расширении предсердия, в литературе принято называть рефлексом Гауэра–Генри. Наглядной демонстрацией работы рефлекса могут служить раздражающие позывы к мочеиспусканию во время купания: кровь под действием повышенного давления окружающей среды снаружи выталкивается из вен в нижней части тела в пути венозного оттока. Увеличивающееся набухание вышеупомянутых рецепторов растяжения снижает уровень АДГ и ингибирует активность нервов в почках, что приводит к повышенному мочеиспусканью.

Регулирование объема при помощи рецепторов давления. Регулирование объема происходит также через рецепторы, расположенные в крупных артериях и желудочках. Появление потенциала действия в рецепторах натяжения в желудочках и крупных артериях (рецепторах давления в каротидном синусе и дуге аорты) вызывает изменение уровня высвобождения АДГ и активности нервов в почках (разд. 21.2). Давление в левом предсердии и артериях, входящих в указанную систему, высокое, и только значительные изменения объема жидкости в организме, какие могут быть, в частности, в случае кровопотери, способны на него повлиять. Поэтому рецепторы давления в артериях и рецепторы растяжения в левом желудочке играют главную роль в формировании шоковых состояний. В этих условиях уровень АДГ повышается достаточно для того, чтобы проявилась другая выполняемая этим пептидным гормоном функция, а именно стимулирование вазоконстрикции. Отсюда происходит английское название АДГ — вазопрессин или *arginine-vasopressin* (AVP). АДГ вызывает вазоконстрикцию, связываясь с V₁-рецепторами в клетках гладкой мускулатуры сосудов.

Объем экскреции

Последним этапом в цепи, регулирующей выделение воды и солей, является ответная реакция почек и нижней части кишечника; схема регуляции включает в себя работу симпатической нервной системы, а также АДГ.

АДГ. Регуляция выделения воды через почки опосредована в основном АДГ (разд. 21.2).

В ходе своей работы почки способны по мере необходимости менять осмоляльность мочи в пределах от 50 до 1400 мосмоль на 1 кг H₂O, а количество выделяемой мочи за сутки от менее половины литра до 20 л. Падение осмоляльности ниже критического предела между 280 и 290 мосмоль/л вызывает быстрый выброс АДГ. Период полураспада циркулирующих в кровотоке молекул АДГ составляет 15–20 мин. Таким образом, проходит примерно один час, прежде чем выпитая в чрезмерных количествах жидкость вызывает позывы к мочеиспусканию. Алкоголь, кроме того, ингибирует высвобождение АДГ, в результате чего из организма выводится больше воды, чем следует. Головная боль наутро после употребления алкоголя связана именно с этим ингибированием выброса АДГ алкоголем: повышение осмоляльности и наступающее вслед за этим вытягивание из клеток содержащейся в них жидкости приводят к их сморщиванию даже в мозге.

Симпатические нервы почек. Густая сеть симпатических нервных волокон окружает сосуды почек и почечные канальцы. Если организм находится в состоянии шока, активность нервов может возрастать до такой степени, что почечный кровоток на какое-то время доходит до полной остановки. Как правило, изменения объема жидкости влияют на динамику прохождения потенциала действия в почечных нервах, и это действует в первую очередь на выделение натрия и выброс ренина, хотя и в небольшой степени. Вклад почечных нервов в поддержание баланса натрия невелик и не является строго обязательным, поскольку почки в лишенном иннервации состоянии (например, в первое время после трансплантации) также надежно справляются с этой задачей.

Выведение жидкости из организма с калом. Кишечник также способствует регуляции баланса жидкости. Многие протекающие в кишечнике процессы транспорта идентичны таковым процессам в почках. Из-за этого под влиянием альдостерона здесь также увеличивается удержание воды, особенно в толстом кишечнике. Альдостерон, таким образом, может делать кал более твердым, а испражнения — более редкими (вызывать **запор**). Пациенты с запором должны пить много жидкости. Кроме того, регуляция насыщенности пота солями находится в зависимости от альдостерона.

Ренин-ангиотензиновая система

Ренин синтезируется прежде всего в почках, главными стимулами для его секреции служат недостаток соли, снижение перфузационного давления в почках и активация β₁-адренергических рецепторов; натрийуретические пептиды важны при патофизиологических условиях.

Выброс ренина. Высвобождение ренина зависит от **потребления соли и изменения объема жидкости** (рис. 30.6 и разд. 29.9). Обычные колебания в объеме жидкости и солевом балансе не сказываются заметным образом на артериальном давлении. Но если значение давления падает до определенного порога, то происходит резкое увеличение выброса ренина. В обычных условиях ренин высвобождается в кровоток вследствие повышенной активности симпатической нервной системы (в чем участвуют β_1 -адренергические рецепторы). При уменьшении объема плазмы, например из-за жажды, рецепторы натяжения в крупных венах и предсердиях тормозятся, активность симпатических нервов увеличивается и ренин начинает секретироваться. Пониженное **потребление соли** также ведет к увеличению концентрации ренина в плазме. В этом, вероятно, играют роль несколько механизмов, таких как рецепция солей в растворе в *macula densa* (разд. 29.9).

Оказываемые ренин-ангиотензиновой системой эффекты. Ренин является фактором превращения ангиотензиногена в ангиотензин II. Через повышение **обратного всасывания в канальцах** ангиотензин II влияет на удержание натрия, кроме того при помощи ангиотензина II центральная нервная система создает ощущение жажды. В физиологическом растворе сохраняющаяся активность ангиотензина II поддерживается с помо-

щью альдостерона. Альдостерон является еще одним участником ренин-ангиотензинового каскада, так как его высвобождение из клубочковой зоны (*zona glomerulosa*) коры надпочечников находится под влиянием ангиотензина II (высвобождение альдостерона регулируют также внеклеточные концентрации натрия и калия и предсердный натрийуретический пептид; см. ниже). Альдостерон способствует обратному всасыванию Na^+ в области дистальных извитых канальцев.

Натрийуретические пептиды. Гормоны синтезируются и в сердце. **Предсердный (атриальный) натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, ANP)** секретируется в ответ на растяжение предсердия и, в соответствии с названием, увеличивает выделение натрия. Существует два других натрийуретических пептида, которые первоначально были идентифицированы в головном мозге, это **натрийуретический пептиды BNP (brain natriuretic peptide)** и **натрийуретический пептид C-типа (CNP)**. В нормальных физиологических условиях ренин-ангиотензиновая система более важна, но в случае сердечной недостаточности эти гормоны приобретают большую значимость. Натрийуретические пептиды во многих отношениях выступают в качестве антагонистов ренин-ангиотензиновой системы. К их влияниям относятся ингибирование ощущения жажды, ускорение выведения натрия и (в очень высоких концентрациях) дилатация сосудов.

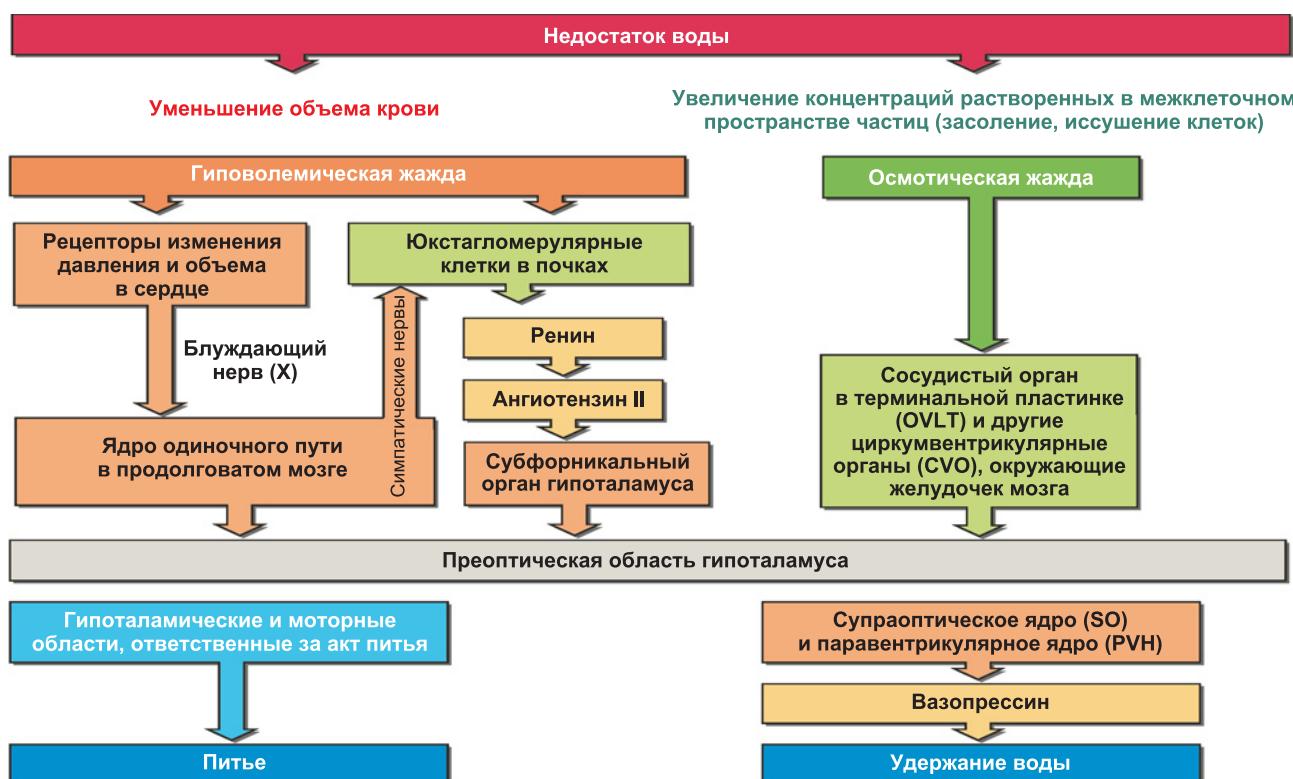


Рис. 30.6. Гиповолемическая и осмотическая жажда при недостатке воды

Коротко

Равновесие объема и осмоляльности

Поддержание равновесия объема и осмоляльности обеспечивает сложная схема регуляции. Величина объема плазмы и ее осмоляльность постоянно отслеживаются:

- **рецепторы растяжения** в месте впадения полой вены в правое предсердие предоставляют информацию о степени наполненности сосудов,
- **клетки печени** принимают участие в измерении объема жидкости,
- осмолярность определяется в **гипоталамусе**.

Контроль выведения воды и солей

При отклонении величин объема и осмоляльности регуляция пищевого поведения и интенсивность выведения почками воды и солей соответствующим образом подстраиваются:

- **выделение воды** осуществляется под контролем АДГ,
- интенсивность **выделения солей** определена в первую очередь ренин-ангиотензиновой системой. Кроме того, определенное влияние на это оказывают симпатические почечные нервы и натрийуретические пептиды.

тации клеток). Уменьшение внеклеточного объема при неизменной осмоляльности плазмы (например, при кровопотере) снижает центральное венозное давление и артериальное давление. Если давление снижается более чем на 10%, возникает **гиповолемическая жажда**. Оба типа жажды действуют в большинстве случаев синергически. Соответствующие стимулы и сенсоры, запускающие возникновение чувства осмотической или гиповолемической жажды, различны; в остальном нейронные структуры в гипоталамусе, ответственные за оба этих типа жажды, идентичны (**рис. 30.7**).

Оsmотическая жажда. Потеря воды (например, из-за обильного потоотделения) увеличивает осмоляльность межклеточной жидкости. В результате клетки отдают воду в межклеточное пространство, обезвоживаются и сжимаются. **Осмосенсоры** в циркумвентрикулярных органах предназначены для возникновения возбуждения в обеих частях гипоталамуса (нервной и гуморальной) и обусловливают поведение, направленное на поиск питья и сохранение воды. Чувствительные к осмосу нейроны передают по синапсам возбуждение нейронам, секрецирующим АДГ и окситоцин, в супраоптическом (*n. supraopticus*) и паравентрикулярном (*n. paraventricularis*) ядрах. Повреждение циркумвентрикулярных органов приводит к утрате питьевого поведения (адипсия). Разрушение секрецирующих АДГ нейронов приводит к чрезмерному потреблению жидкости (полидипсия).

Гиповолемическая жажда. Гиповолемическая жажда возникает при уменьшении силы афферентного сигнала, поступающего из ветвей блуждающего нерва (*n. vagus*), расположенных в правом предсердии и крупных венах, и, возможно, афферентного сигнала от барорецепторов в артериях и при активации ренин-ангиотензиновой системы. Афферентный сигнал передается через ядра одиночного пути (*nuclei tractus solitarius, NTS*) в продолговатый мозг (*medulla oblongata*) и по восход-

30.4. Регулирование потребления воды и соли

Жажда

! Жажда возникает при увеличении осмоляльности плазмы или уменьшении объема межклеточной жидкости, что вызывает желание пить.

Возникновение жажды. Когда тело теряет около 2% от имеющейся в нем воды, осмоляльность увеличивается примерно на 1–2%, что ведет к возникновению **осмотической жажды** (из-за дегидра-



Рис. 30.7. Ренин-ангиотензиновая система и функционирование задействованных в ней органов

дящим путем в гипоталамус (разд. 28.9). Пептид ангиотензин II увеличивает высвобождение альдостерона в коре надпочечников и через субфорнический орган стимулирует выброс АДГ и окситоцина, которые вызывают жажду и солевой аппетит. На рис. 30.7 представлены примеры влияния ангиотензина II на регулирование объема различных компартментов в целом.

Солевой аппетит

! Аппетит к соли зависит от регуляции гиповолемической жажды.

Альдостерон. Проблема сокращения объема межклеточной жидкости должна решаться не путем потребления одной только воды, а потребления одновременно и NaCl (соли), поскольку требуется восстановить не только ее объем, но и ее осmolальность. Таким образом, уменьшение афферентного сигнала от висцеральных ветвей блуждающего нерва из правого предсердия сердца и артериальных барорецепторов при гиповолемии вызывает физиологическое стимулирование не только ощущения жажды и секреции АДГ, но и аппетита к соли. Потребление соли продолжительно, и его длительность превосходит потребление воды на время от нескольких минут до нескольких часов; в частности животные в эксперименте при гиповолемии потребляют дополнительное количество соли, чтобы восстановить межклеточную жидкость после ее потери. Это означает, что должен существовать и другой (работающий более длительно) сигнальный фактор, отвечающий за возникновение солевого аппетита. Этим сигнальным фактором является альдостерон, который при срабатывании ренин-ангиотензиновой системы выделяется корой надпочечников и способствует реабсорбции натрия во всех задействованных в его выделении эпителиях (извитых канальцах почек, слизистой кишечника, выводных протоках слюнных желез и потовых желез).

■ Wilkins и Richter в 1940 г. сообщили о случае потребления 4-летним мальчиком чрезмерного количества соли. Он был помещен в больницу, но несколько дней спустя умер. Вскрытие показало, что у него была опухоль коры надпочечников. Кора надпочечников не могла синтезировать альдостерон, что приводило к неконтролируемым потерям ионов Na^+ с мочой.

Ангиотензин II и окситоцин. Ангиотензин II воздействует непосредственно на группы специализированных рецепторов, отвечающих за аппетит к соли в циркумventрикулярных органах; рецепторы ангиотензина II, отвечающие за жажду в субфорническом органе, работают, предположительно, независимо. Замедление удовлетворения потребности в соли контролируется, таким образом, выделяющими окситоцин нейронами в гипоталамусе. Эти клет-

ки затормаживают те нейроны, которые отвечают за аппетит к соли, и ингибируют их деятельность (одновременно способствуя натрийурезу в почках). Экспериментальное введение окситоцина в цереброваскулярную жидкость немедленно прекращает потребление NaCl, но не воды. Итак, на потребление соли совместно воздействуют следующие механизмы: проблема гиповолемии решается путем возбуждения ангиотензином II острого аппетита к NaCl и продолжительным поддержанием потребления NaCl альдостероном. В то же время оба гормона активируют окситоцинергические тормозящие нейроны в гипоталамусе, которые ингибируют потребление соли (и, следовательно, солевой аппетит).

Питьевое поведение

! Питье утоляет жажду задолго до получения тканями должного количества жидкости.

Пререзорбтивное и резорбтивное утоление жажды. От начала поступления воды в организм при питье и до устранения ее недостатка внутри клеток проходит некоторое время, поскольку вода должна всосаться в желудке и в кишечнике, а затем попасть (резорбироваться) в кровь. Но многие повседневные и экспериментальные наблюдения подтверждают, что чувство жажды исчезает, или, по-другому, что процесс питья прекращается задолго до того, как нехватка вне- и внутриклеточной воды оказывается устраненной. Это **пререзорбтивное** утоление жажды предотвращает излишнее потребление воды во время, предшествующее резорбтивному утолению жажды (рис. 30.8). Пререзорбтивное утоление жажды работает с большой точностью: выпитое количество воды отклоняется от требуемого ее количества лишь в самых узких пределах.

Оценка количества потребленной жидкости. Сенсоры в ротоглоточной полости, а также в желудке, двенадцатиперстной кишке и печени информируют мозг через афферентные ветви блуждающего нерва о примерных количествах потребленной воды и ингибируют движения мускулатуры, сопутствующие акту питья. Рецепторы в двенадцатиперстной кишке, связанные с этими афферентными ветвями, участвуют в формировании ощущения пререзорбтивного утоления жажды, регистрируя количество воды или концентрацию Na^+ .

Порог жажды. Когда жажда окончательно удовлетворена (**резорбтивное утоление жажды**) и относительный (при приеме большого количества поваренной соли) или абсолютный дефицит воды устранен, желание пить возникает снова, только когда постепенно происходящие физиологические потери воды достигают около 0,5% от массы тела. Этот порог жажды предотвращает ее появление уже после небольших потерь воды.

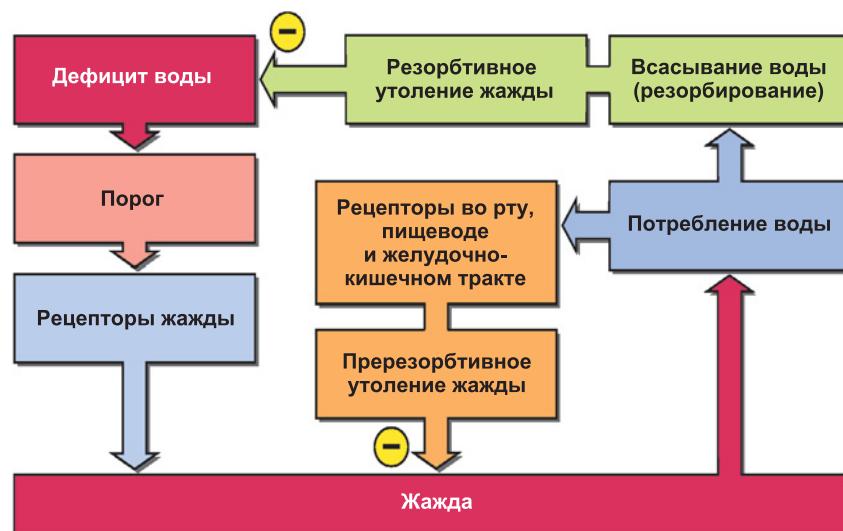


Рис. 30.8. Схема пререзорбтивного и резорбтивного утоления жажды при потреблении воды

■ Вкус напитка, даже воды, воспринимается тем приятнее, чем более сильная испытывается жажда. Ниже всего он оценивается, когда жажда уже почти удовлетворена. Количество выпиваемой жидкости также зависит от того, насколько разнообразные жидкости доступны, и от их вкуса. Добавление сахара ведет в результате к значительно большему потреблению жидкости у крыс, обезьян и людей. За изменение поведения в зависимости от вкуса жидкости и пищи у обезьян и человека ответственна орбитофронтальная кора (*cortex orbitofrontalis*). При ее повреждении разница между отрицательным и положительным подкреплениями более не может восприниматься (гл. 12).

Первичное и вторичное питье. Питье и утоление жажды включают очень вариабельные формы поведения, имеющие под собой как врожденные, так и выученные механизмы, направленные на то, чтобы устраниć нехватку воды, и на то, чтобы формировать положительное подкрепление, когда жажда утоляется. Питье как следствие абсолютной или относительной нехватки воды в организме называется первичным, питье в случае отсутствия определенной необходимости в потреблении воды называется вторичным.

■ **Первичное питье** — это физиологическая реакция, которая направлена на поддержание гомеостаза и которая в условиях обычной жизни и наличия достаточного количества воды возникает редко.

■ Как правило, любое потребление жидкости представляет собой **вторичное питье**. Обычно мы потребляем жидкость еще до того, как в этом возникнет физиологическая необходимость. В частности, мы пьем во время и после еды, что, по-видимому, связано с тем, что мы на подсознательном уровне выучиваем, что определенные блюда вызывают потребность в жидкости, поэтому мы запиваем соленую пищу, даже если чувства жажды, как такового еще не возникает.

■ **Потребление жидкости в рекомендуемых количествах.** Если вода имеется в достаточном количестве, здоровый организм способен поддерживать баланс жидкости сам по себе. То количество жидкости, которое необходимо для достаточного промывания почек (при профилактике образования камней), приводит к обесцвечиванию мочи (низкой осмолярности мочи). Пациенты, пребывающие на диализе, и не способные больше выделять никакой мочи, должны для поддержания баланса избавляться от жидкости только через кожу и легкие. Зачастую ограничение питья представляет для этих пациентов особое бремя, потому что накопление метаболитов в моче и ангиотензин II вызывают нестерпимую жажду. Между двумя процедурами диализа (что составляет обычно 2–3 дня) пациент должен ограничиться потреблением не более чем 2 л воды.

Коротко

Контроль потребления воды и соли

Жажда может возникнуть двумя путями:

- **осмотическая жажда** вызвана увеличением осмоляльности в плазме,
- **гиповолемическая жажда** вызвана уменьшением объема межклеточной жидкости.

Оба механизма работают вместе, служа поддержанию примерно постоянных объемов внутри- и межклеточной жидкости в довольно узких пределах (0,5% от веса тела).

Механизмы регуляции

Как правило, осмотическая жажда преобладает над гиповолемической, **уменьшение объема клеток и потеря соли** стимулируют потребление воды и соли благодаря работе механизмов, в которых задействованы гормоны почек и центральная нервная система. Эти механизмы включают ренин-ангиотензиновую систему, альдостерон, барорецепторы и рецепторы объема в кровеносной системе, связанные с афферентными нервами, а также АДГ, окситоцин и ядра гипоталамуса.

Утоление чувства жажды чаще всего опережает реальное устранение нехватки воды в клетках организма.

низма (пререзорбтивное утоление жажды и резорбтивное утоление жажды). В этом играют роль обучение и сенсоры в ротовой полости, желудке и двенадцатиперстной кишке, с помощью которых тело способно оценить свою потребность в воде.

30.5. Нарушения водно-электролитного обмена

Отклонение содержания воды в различных компартментах от нормальных значений

! Гипогидратация и гипергидратация описывают состояние избытка или недостатка воды; различают изотонические гипотоническое и гипертоническое нарушения степени гидратации.

Воздействия извне на заполняемые жидкостью пространства. При изотоническом изменении уровня жидкости объем внеклеточного пространства остается ограниченным, поэтому внутриклеточное пространство сохраняет его нормальные размеры (рис. 30.9). Напротив, при повышении осmolальности (гипертоническое отклонение) добавившиеся растворенные частицы

вытягивают воду из клеток наружу. В результате они сжимаются. В случае гипотонического изменения уровня жидкости происходит, наоборот, набухание клеток.

Состояние гипогидратации. Гипогидратационное расстройство практически не может возникнуть, если потребляется достаточное количество воды, даже при полном отсутствии антидиуретического гормона (несахарный диабет). Несмотря на то что пациент выделяет огромные количества мочи, механизм жажды обеспечивает наличие надлежащей компенсации этого. Гипогидратация возникает, например, у пожилых людей, у которых чувство жажды ослабляется, и у людей, чья подвижность ограничена. Причинами также могут нередко служить перенесенные диарея, рвота, ожоги или употребление диуретиков.

Гипотоническая и гипертоническая гипогидратация. Существуют две различные формы гипогидратации:

- **Гипотоническая гипогидратация** может возникнуть всякий раз, когда значительная потеря организмом жидкости компенсируется выпиванием гипосмотического напитка. Также гипотоническую гидратацию вызывает ограниченная способность к удержанию соли, например при недостатке альдостерона.
- Если потери жидкости не могут быть компенсированы за счет питья, это приводит к **гипертонической гипогидратации**. Особенно быстро во время тяжелого физического труда в жару или **во время лихорадки**, потому что в этих случаях наблюдаются обильные потери гипоosмолярной жидкости.

30.1. Несахарный диабет

Патологические проявления и причины развития. Центральный несахарный диабет связан с неспособностью организма синтезировать или секретировать АДГ. Однако дефект может заключаться и в низкой чувствительности к АДГ почечного эпителия, в таком случае речь идет о более редко встречающемся почечном несахарном диабете. На тяжелых стадиях развития несахарного диабета почками выделяется физиологически предельно возможное количество мочи, что составляет примерно 20 л в день.

Терапия. При почечной форме несахарного диабета попытки терапевтического введения АДГ или его аналогов, как правило, оказываются безуспешными. В этом случае назначаются диуретики из группы тиазидов, возникающая из-за них потеря соли влечет за собой уменьшения объема межклеточной жидкости. Как следствие активируется ренин-ангиотензиновая система, возрастает активность симпатической системы и незначительно снижается артериальное давление. Все эти процессы запускают различные механизмы (разд. 29.4), увеличивающие резорбцию воды.

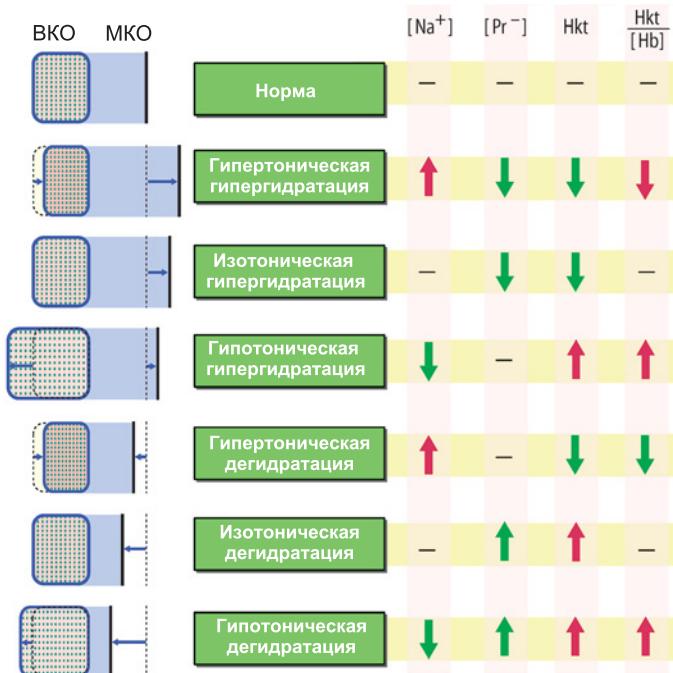


Рис. 30.9. Расстройства обмена воды и NaCl. Слева: показаны изменения в объеме внутриклеточного (ВКО, розовый) и межклеточного (МКО, синий) пространств. Справа: показаны соответствующие изменения во внеклеточной концентрации Na⁺ ([Na⁺]), концентрации белков плазмы ([Pr]) из гематокрита (Hkt) и отношение гематокрита к концентрации гемоглобина (Hkt/[Hb]).

Гипергидратация. Так же как гипогидратация может развиться только за счет ограничений в потреблении, гипергидратация может возникнуть из-за нарушения удаления воды из организма. Это может иметь множество причин. Одним из примеров является олигурия при почечной недостаточности различного происхождения. К гипергидратации может также привести **гиперальдостеронизм**, как, в частности, при **синдроме Конна**. Причина этого заболевания заключается в высоком уровне альдостерона, что ведет к удержанию Na^+ и воды в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках. Это происходит за счет того K^+ , который, обмениваясь на натрий, выходит в просвет канальцев. Количество запасенного Na^+ при этом может существенно возрасти, но одновременно появляется угроза потери K^+ . В подобных условиях, в зависимости от питьевого поведения, может возникнуть гипертоническая или нормотоническая гипергидратация. **Лакрица** дает схожий с нехваткой альдостерона эффект (разд. 21.5), поэтому систематическое употребление этого лакомства может привести к гипергидратации и гипертонии. У пациентов с почечной недостаточностью гипотоническая гипергидратация может появиться и из-за **инфузии растворов глюкозы**, так как эти растворы создают опасность уменьшения числа электролитов, как только глюкоза будет расщеплена клетками. В результате чистая вода задерживается и в недостаточной степени выводится из организма.

Образование отека

■ Задержка жидкости в интерстициальном пространстве называется внеклеточным отеком; он может возникать за счет увеличения проницаемости сосудов и изменения онкотического или гидростатического давления.

Формирование. Отек образуется, когда вода в плазме переходит в интерстициальное пространство, таким образом, это набухание не следует приравнивать к гипергидратации.

Потеря воды плазмы зачастую может вызывать даже гипогидратацию, имеющую место в каких-то других частях тела. Возникновению отека способствуют следующие происходящие в организме изменения (разд. 28.4.):

- увеличение проницаемости капилляров под влиянием, например, **гистамина** (при укусе насекомого);
- повышение капиллярного давления (**сердечная недостаточность** с повышенным венозным давлением);
- снижение концентрации белков плазмы (потеря белков при **нефротическом синдроме**);
- проблемы с лимфой (частичное **изъятие лимфы** при удалении опухоли).

Диагностировать отек можно путем пальпации кожи большим пальцем. После этого долгое время должна наблюдаться вмятина. Причина замедленного притока жидкости в область отека кроется в гелеобразной консистенции интерстициального пространства. Однако внутриклеточный отек возникает только тогда, когда увеличивается концентрация внутриклеточных осмолитов или когда уменьшается внеклеточная осмолярность.

Отек при циррозе печени. Появление отеков может быть проиллюстрировано на примере отеков, связанных с алкогольным циррозом печени (рис. 30.10). При повреждении печени достаточное количество белков плазмы перестает синтезироваться. Онкотическое давление падает, в результате чего вода не может больше удерживаться в пространстве плазмы. Кроме того, поскольку и печечный синус оказывается поврежденным, происходит застой лимфы. К этому присоединяется нарушение венозного оттока и повышение кровяного давления в воротной вене (**портальная гипертензия**), что ведет к выдавливанию еще большего количества жидкости из плазмы. Белки способны очень легко проникать сквозь стенки синуса, поэтому они теперь начинают накапливаться в брюшной полости в виде экссудата (**асцит**; см. введение). Это приводит к дальнейшему снижению концентрации белков в плазме и значительной потере жидкости плазмой (до нескольких литров). В качестве экстренных мер по восстановлению объема кора надпочечников секretирует альдостерон, который способствует удержанию Na^+ в почках. Поскольку печень больше не может обеспечивать деградацию образующегося альдостерона, его количество стремительно растет. Объем плазмы резко увеличивается, из-за чего внутрь брюшной полости устремляется дополнительная жидкость. Инфузия растворов белков может помочь при асците только до определенной степени, так как легочные капилляры очень проницаемы для белков. Поэтому белки способны проникать в интерстициальное пространство легких и приводить к их отеку. При прокалывании брюшной полости также следует соблюдать осторожность, потому что вытекание жидкости плазмы нередко сразу приводит к гиповолемическому шоку (см. введение).

Отек головного мозга. Особенno тяжело изменение осмолярности переносится мозгом, потому что череп не способен расширяться. Отек нервной ткани (отек мозга) ведет к ограничению прилива крови, венозного оттока и капиллярной фильтрации. Кроме того, нарушаются отток ликвора, он может приводить к повышению давления ликвора (**внутричерепное давление**). Врач может установить это, осматривая глаза через зеркальце: высокое давление мозга мешает местному кровообращению и оттоку лимфы в сетчатке. Это проявляет себя как раздувание зрительного нерва (**отек дис-**

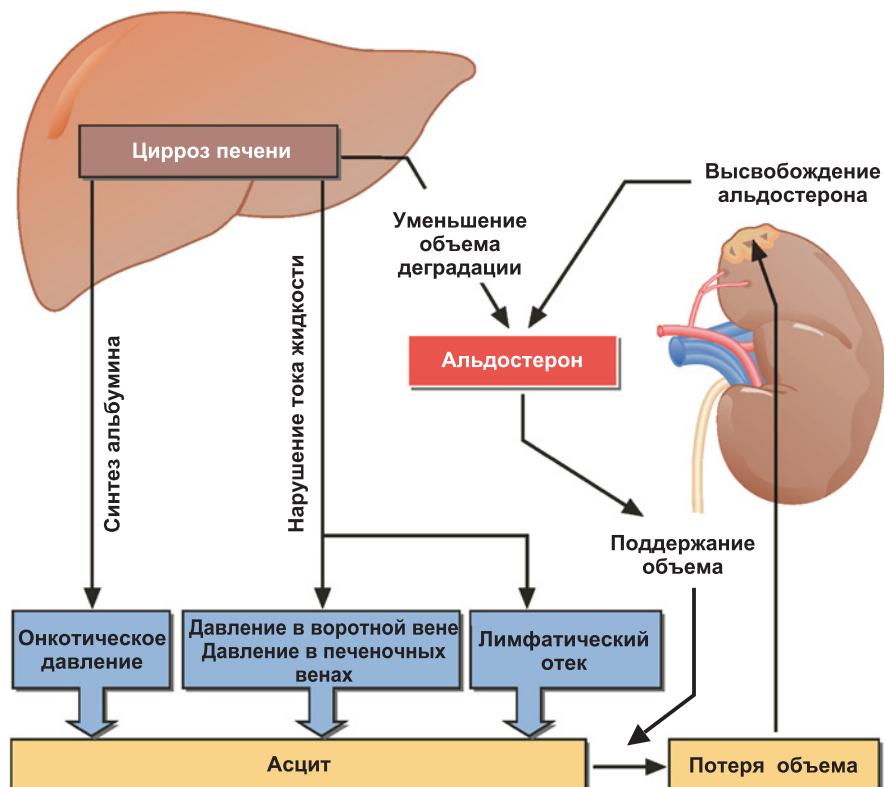


Рис. 30.10. Появление асцита и поддержание такого патологического состояния на примере цирроза. Повышенный выброс альдостерона и снижение объемов деградации его в печени имеет большое значение. Кроме того, онкотическое давление снижается из-за уменьшения содержания белков в плазме, отток лимфы останавливается, и повышается венозное давление в печени и воротной вене

ка зрительного нерва) и расширение вен сетчатки. Сморщивание клеток головного мозга при гипогидратации также ведет к утрате ими способности функционировать, кроме того, могут быть повреждены сосуды головного мозга.

30.2. Ноктурия при отеках

Ночное недержание мочи, или ноктурия, воспринимается пациентами часто как «слабый мочевой пузырь», соответственно многие из них покупают средства, которые должны усиливать этот якобы ослабевший полый орган. Как только пациент вынужденно просыпается и поднимается среди ночи, он ощущает значительное болезненное давление. Частой причиной ноктурии является перераспределение жидкости в результате отеков. Для отека типична зависимость скопления и удержания жидкости от позы. При **сердечной недостаточности, нефротическом синдроме, циррозе печени** и венозной недостаточности удержание жидкости осуществляется под действием силы тяжести. Если пациент в течение ночи снова принимает горизонтальное положение, это изменяет силу фильтрации и резорбции (см. разд. 28.4), при увеличении которой межклеточная жидкость вдавливается обратно в капилляры. Обычно в течение ночи объем плазмы заметно возрастает, из-за чего возникает изотоническая гипер-

гидратация. Изменения в давлении и объеме, возникающие из-за расширения плазмы, воспринимаются в первую очередь рецепторами в сердце. Посредством рефлекса Гауэра–Генри ингибируется секреция АДГ, вдобавок снижается выброс ренина, а высвобождение натрийуретического пептида увеличивается. Все это вместе изменяет диурез таким образом, что даже при нормальном функционировании мочевого пузыря развивается ночной недержание мочи.

30.3. Соль и гипертония

Заметное увеличение запаса натрия (что может случаться, например, при патологическом избытке альдостерона) приводит к повышению артериального давления. При нормальном потреблении соли почки, однако, справляются с этим. Но среди некоторых достаточно больших групп населения встречаются чувствительные к соли люди, которые реагируют уже на меньшие количества хлорида натрия. Одной лишь приверженности диете с повышенным содержанием натрия достаточно для того, чтобы вызвать у этих людей высокое артериальное давление (гипертонию). Среди европейцев **чувствительность к соли** не столь выражена, как у североамериканцев африканского происхождения. Механизмы,

ответственные за чувствительность к соли, до сих пор совершенно не выяснены, равно как и фактические причины первичной «эссенциальной» гипертонии самой по себе. Не вызывает сомнения то, что в процессе повышения артериального давления увеличивается первичный объем плазмы. Через некоторое время так называемое «высокое давление объема» переходит в «высокое давление сопротивления», означающее, что теперь повышенное кровяное давление поддерживается за счет гидродинамического сопротивления сузившихся сосудов. Хотя в целом влияние соли на повышение кровяного давления до сих пор остается спорным, для больных гипертонией желательно придерживаться умеренного ее потребления. Во многих случаях доза лекарств за счет этого может быть снижена.

Коротко

Нарушения водно-электролитного обмена

Гипергидратация и дегидратация не происходят, если потребляются и удаляются должные количества воды. Они представляют два различных направления отклонения от нормального значения содержания воды в организме:

- **Гипогидратация** (обезвоживание) может быть последствием жары, перенесения диареи или рвоты, тяжелого физического труда.
- **Гипергидратация** (избыток воды) может приводить к водной интоксикации, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Отек

Чрезмерное излияние жидкости в интерстициальное пространство называется отеком. Он возникает, в частности, при повышенном гидростатическом давлении в капиллярах, снижении онкотического давления, нарушении оттока лимфы или увеличении проницаемости капилляров.

обнаруживается в мясе, бананах, абрикосах; инжир и картофель также содержат большое его количество. В процессе варки большая часть калия, содержащегося в пище, остается в использующейся для кипячения воде.

Перераспределение. Скорость выведения калия не слишком высока, поэтому для регуляции калия необходима какая-то быстрая компенсация. Ее осуществляют сами клетки. Если вокруг клетки высокая концентрация K^+ , начинается его активное поглощение, а важнейшим стимулирующим фактором к этому, по всей видимости, выступает калий сам по себе. К факторам, способствующим поглощению K^+ , относятся влияние **инсулина** и **стимуляция β_2 -адренорецепторов**. Они прямо или косвенно повышают интенсивность работы Na^+/K^+ -АТФаз, чтобы достичь увеличения объемов обмена K^+ для Na^+ .

Выведение. В поте и кале содержится много калия, но, как правило, лишь около 10% от поглощенных его количеств выводится таким способом. Исключение составляет пребывание в условиях **сильной жары** без поступления достаточного количества воды в организм. В этих условиях калий теряется в больших количествах в первую очередь с потом. Чтобы поддерживать объем межклеточного пространства, необходим альдостерон. За счет этого потери воды и натрия в самом деле снижаются, но в результате увеличения экскреции калия почками и через кал и пот. При повышенном уровне калия **кишечный эпителий** способен значительно увеличить его выделение. Толстый кишечник способен выводить по меньшей мере треть от его общего содержания в организме. Наиболее важным в смысле контроля уровня выведения калия в почках является **дистальный отдел нефрона**, а именно дистальный извитой каналец и собирательная трубочка. Как уже упоминалось, альдостерон вызывает увеличенное поглощение Na^+ в главных клетках. Из-за необходимости соблюдения электронейтральности K^+ покидает внутренность клетки и выходит в просвет канальцев (тот же самый механизм транспорта регулирует выделение калия эпителием толстой кишки). Назначение диуретиков, воздействующих на эти отделы почек, способствует потере калия («калийуретики»), так как дистальный отдел нефрона сталкивается с переполнением текущей по канальцам жидкости натрием. Тогда альдостерон максимально увеличивает поглощение Na^+ , что в результате ведет к потере K^+ . Калийберегающие диуретики, напротив, служат **антагонистами альдостерона** и **амилорида**. Оба типа ингибируют поглощение Na^+ в дистальной части нефрона и собирательных трубочках, удерживая тем самым K^+ . Для реабсорбции K^+ коммутационные клетки (локализованные в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках) обладают H^+/K^+ -АТФазами. Поэтому калий активно обменивается там

30.6. Калиевый обмен

Баланс калия

! Потребление и выведение калия, как правило, находятся в равновесии; для краткосрочного регулирования особое значение имеют процессы перераспределения.

Потребление. Межклеточное пространство содержит 60–80 ммоль K^+ . Это представляется удивительным, если учесть тот факт, что несколько выпитых стаканов апельсинового сока означают поступление в организм около 40 ммоль. Поэтому организм постоянно «начеку» в отношении регуляции обмена калия. Количество поступающего калия испытывает значительные колебания, но они компенсируются почками. Особенно много калия

на протоны. Благодаря этим регулирующим механизмам почка способна как поглощать, так и выделять значительное количество калия.

Гиперкалиемия

! Потенциал на клеточной мемbrane поддерживается и падает в зависимости от неравномерного распределения калия по обе стороны от клеточной мембраны, поэтому калиевый обмен представляет важность для возбудимости нейронов, скелетной мускулатуры и миокарда.

Значение калия. Выход наружу только 2% от содержащейся внутри клетки концентрации калия означает удвоивание содержания калия в межклеточном пространстве. Поэтому в центральной нервной системе образуется гематоэнцефалический барьер, который формирует оболочку, защищающую от подобных колебаний калия. Периферические нейроны, скелетная мускулатура, и прежде всего сердечная и гладкая мускулатура, напротив, открыты влиянию изменения концентрации калия в плазме, и их функционирование при гиперкалиемии или гипокалиемии подвергается значительным нарушениям. Кроме того, секреция некоторых гормонов зависит от концентрации K^+ . В частности, гиперкалиемия обусловливает через деполяризацию клеточной мембранны выброс инсулина, альдостерона и глюкокортикоидов. Во множестве эпителиев работа K^+ -каналов служит ведущей движущей силой для процессов транспорта, сопряженных с электрическим потенциалом.

Гиперкалиемия. В качестве иллюстрации последствий повышения уровня внеклеточного калия можно привести применяемый в сердечной хирургии **кардиоплегический раствор**: так как операция на бьющемся сердце затруднительна, хирург облегчает себе задачу, используя богатый калием раствор. Согласно **уравнению Нернста**, клеточная мембра при увеличении количества K^+ будет деполяризоваться. Кроме того, гиперкалиемия ($K^+ > 6$ ммоль/л) вызывает повышение проницаемости клеточной мембранны для K^+ . Если сердечные клетки единожды разряжают свой электрический потенциал, они больше уже не могут возбуждаться и сердце останавливается. Однако, прежде чем сердце полностью обессилит, может произойти еще несколько сокращений с нарушенным ритмом. Если деполяризация мембранны миокардиоцитов подходит близко к значению порогового потенциала, в случае его превышения возникает потенциал действия. Как следствие происходит нескоординированное сокращение желудочек (вентрикулярная экстрасистола) и нарушение фронта распространения возбуждения.

Повышенная и пониженная возбудимость. Переход от повышенной возбудимости к рассла-

блению мускулатуры происходит примерно при 8 ммоль/л, что соответствует тяжелой гиперкалиемии. При превышении этого порога также наступает общее ослабление мышц. Такой высокий уровень калия, однако, практически не достигается, если организм здоров, так как почки способны выделять очень большие его количества. Но ограниченная работоспособность почек естественным образом ведет к совершенно угрожающему накоплению K^+ , так же как и повышенный выход калия из клеток, например при **химиотерапии** для лечения рака, **ожогах** или ушибах. Само по себе обеспечение жизненных функций в теле тоже увеличивает уровень K^+ , на что существуют две основные причины. Во-первых, Na^+/K^+ -АТФазы не способны достаточно быстро откачать обратно ионы K^+ , вышедшие после прохождения потенциала действия. Вторая причина кроется в АТФ-зависимых K^+ -каналах. АТФ закрывает этот канал и уменьшает вместе с тем выход K^+ . При уменьшенном запасе АТФ в клетке все каналы продолжают долго оставаться открытыми. Таким образом, концентрация K^+ возрастает относительно нормальных колебаний около 0,3 ммоль/л, изнурительная работа может вызвать ее прирост даже до 2 ммоль/л.

Патологическая гипокалиемия

! Симптомы гипокалиемии могут быть крайне схожими с симптомами гиперкалиемии.

Гипокалиемия. Это кажется парадоксальным, но клинические проявления гипокалиемии и гиперкалиемии могут совпадать. Например, и в том и в другом случае наблюдаются экстрасистолы. Тем не менее и здесь практика согласуется с теорией: из уравнения Нернста следует, что уменьшение концентрации внеклеточного калия привлечет гиперполяризацию, вызывая тем самым пониженную возбудимость клеток. Однако, так как при пониженной концентрации внеклеточного K^+ одновременно уменьшается проницаемость клеточных мембранны для калия, его приток может понизить значение потенциала покоя на мемbrane, так что в действительности клеточная мембра вопреки ожиданиям окажется деполяризованной (**рис. 30.11**). Это означает, что, как при гиперкалиемии, так и при гипокалиемии возбудимость в сердце может повышаться. В частности, в клетках сердечной мышцы, страдающих от недостатка кислорода (что свидетельствует **об опасной близости от инфаркта**), вызванная гипокалиемией повышенная возбудимость может служить источником возникновения опасной аритмии. В гладких мышцах в противоположность этому влияние притока калия на проводимость мембранны менее очевидно. В этом случае как следствие наблюдаются **запор** и **расширение мочевого пузыря**.

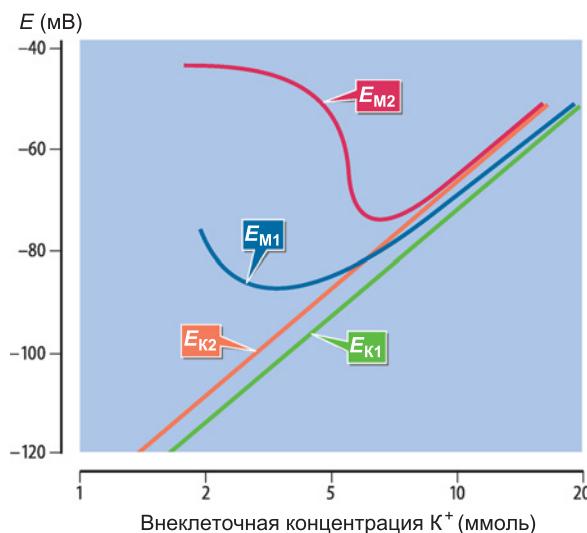


Рис. 30.11. Зависимость клеточного мембранных потенциала от концентрации внеклеточного K^+ . E_K : равновесный клеточный потенциал калия при внутриклеточной концентрации K^+ ($E_K = -61 \lg[K_i]/[K_o]$ мВ) 150 ммоль/л (зеленый) и 120 ммоль/л (синий). E_{M1} : потенциал клеточной мембранны у клеток с высокой проницаемостью для K^+ и высокой внутриклеточной концентрацией K^+ (например, для здоровых клеток миокарда). E_{M2} : потенциал клеточной мембранны у клеток с низкой проницаемостью для K^+ и низкой внутриклеточной концентрацией K^+ (например, для ишемических клеток миокарда). При потере K^+ клетками кривая E_K смещается влево параллельным образом. (По данным: Ten Eik et al., 1992.) По оси абсцисс: концентрация внеклеточного K^+ (мМ), по оси ординат: E (мВ)

Причины потери калия. Потеря калия может иметь множество причин. Большинство диуретиков вымывают K^+ из организма, но и через кишечник возможна утрата больших его количеств в случае диареи. Врач может ингибиовать Na^+/K^+ -АТФазы **убаином** (г-строфантином) при угрожающе низких уровнях калия.

■■■ Упомянутый способ привел к открытию того, что убаин синтезируется и в самом теле (при нормальных физиологических условиях вызывается не гипокалиемией), и в коре надпочечников. Продукция эндогенного эквивалента искусственно синтезированного активного вещества увеличивается при потреблении соли, гипоксии и физической нагрузке. Вероятно, в роли посредников в этой системе выступают аngiotензин II и адреналин. Благодаря этому веществу сократимость сердца увеличивается, но, к сожалению, это неэкономичный способ, и применение соответствующих препаратов при сердечной недостаточности не распространено.

Следует отметить, что сниженное потребление K^+ само по себе крайне редко служит причиной его дефицита, потому что выделение почками K^+ может ограничиваться двумя процентами от его общего отфильтровавшегося количества.

Калий и кислотно-щелочной баланс

! Ионы калия и протоны могут обмениваться друг на друга между внутриклеточным и межклеточным пространствами; недостаток калия поэтому часто приводит к алкалозу, а гиперкалиемия, наоборот, связана с ацидозом.

Обмен протонов и K^+ . Когда H^+ попадает внутрь клеток, K^+ в свою очередь покидает их, что происходит чаще всего по одной только причине соблюдения электронейтральности. Осуществление подобного обмена облегчается при помощи чувствительных к pH K^+ -каналов. Для накопления ионов H^+ в межклеточном пространстве клетки поступают противоположным образом, сокращая отток калия. Этот кажущийся простым механизм позволяет объяснить очень важное клиническое наблюдение: гиперкалиемия часто сопровождается ацидозом. При развитии гиперкалиемического ацидоза возникает другое, еще более важное, обстоятельство: для того чтобы постоянно возникающие в клетках свободные ионы H^+ в конечном счете могли быть выведены через легкие (совместно с CO_2) и почки, они должны сначала пройти сквозь препятствующие их ходу клеточные мембранны. Это происходит при помощи Na^+/H^+ -антипортеров. С одной стороны, при повышенном поступлении H^+ внутрь клеток они становятся все более активными и направляют Na^+ внутрь клетки. С другой стороны, H^+ переходят в межклеточное пространство. Накопившийся внутри клеток Na^+ снова выводится наружу через ранее упоминавшуюся Na^+/K^+ -АТФазы, а именно в обмен на калий. Следовательно, выход H^+ из клетки имеет эффект создания встречного тока K^+ , направленного внутрь клетки. Это позволяет понять, почему врач может облегчить гиперкалиемию при помощи инфузии какого-либо раствора, имеющего щелочную реакцию (например, бикарбоната натрия).

■■■ Ацидозы, вызываемые органическими кислотами (например, при лактоацидозе), в общем случае не вызывают никакой гиперкалиемии, так как лактат доставляется в клетку совместно с протонами.

Гормоны и калий

! Целый ряд процессов транспорта в клетках находится под контролем инсулина; осуществление этой регуляции связано с перемещением калия между внутриклеточным и межклеточным пространствами.

Инсулин. У страдающих диабетом в тяжелом состоянии часто наблюдается гиперкалиемия. При диабете инсулин не способен влиять на процессы переноса на мембрanaх. Это оказывается особенно

выраженным в печени, но поражаются и мышечная, и жировая ткани. Инсулин стимулирует в них поглощение K^+ клетками, так как благодаря активации $Na^+, K^+, 2Cl^-$ -симпортеров и Na^+/H^+ -антисимпортеров увеличивается поглощение Na^+ . В результате Na^+/K^+ -АТФазы, которые тоже стимулируются инсулином, получают дополнительный субстрат, что повышает их активность. Выведение K^+ из клетки, таким образом, увеличивается. Концентрации инсулина и K^+ напрямую регулируются друг другом, так как секреция инсулина В-клетками поджелудочной железы не только зависит от уровня глюкозы, но и регулируется при помощи концентрации K^+ .

30.4. Голодание, еда, гипокалиемия: реализационная гипокалиемия

Влияние инсулина на поглощение K^+ клетками становится тем сильнее, чем дольше организм испытывает дефицит инсулина, вследствие чего клетки оказываются обезднены K^+ . При голодании в течение некоторого времени инсулин секретируется очень мало или не секретируется совсем. Клетки, особенно печени, становятся крайне чувствительными к этому гормону. Обильное потребление пищи в таком состоянии стимулирует секрецию инсулина и клетки демонстрируют чрезмерно сильную ответную реакцию. В результате происходит массовое поглощение K^+ клетками, что угрожает возникновением гипокалиемии.

Другие гормоны. В отличие от инсулина, глюкагон стимулирует высвобождение K^+ из печени и, следовательно, приводит к временному увеличению внеклеточной концентрации K^+ . Другие гормоны, например гормоны щитовидной железы и адреналин, тоже влияют на баланс K^+ в клетке. Тем не менее их влияние по сравнению с инсулином крайне мало.

Коротко

Калиевый обмен

Отклонение баланса калия от равновесия может быстро привести к угрожающему жизни состоянию. Преобладающая часть запасов калия в организме располагается внутри клеток. Неравномерное распределение K^+ по отношению к мембране имеет важное значение для поддержания на ней **потенциала покоя**.

Существенные изменения в балансе приводят к расстройствам возбудимости сердца, таким как экстрасистолия.

В регулировании баланса калия участвуют различные процессы:

- K^+ выводится из организма в основном почками, деятельность которых находится под контролем альдостерона,
- клетка регулирует поглощение внеклеточного K^+ посредством самого K^+ , а также с помощью инсулина, ионов H^+ и многочисленных других механизмов.

Литература

- Ayus JC, Achinger SG, Arief A (2008) Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. Am J Physiol 295 (3): F619–624
- Hoffmann EK, Lambert IH, Pedersen SF (2009) Physiology of cell volume regulation in vertebrates. Physiol Rev 89 (1): 193–277
- Reinhardt HW, Seeliger E (2000) Toward an integrative concept of control of total body sodium. News Physiol Sci 15: 319–325
- Seeliger E, Safak E, Persson PB, Reinhardt HW (2001) Contribution of pressure natriuresis to control of total body sodium: balance studies in freely moving dogs. J Physiol 537: 941–947

Глава 31

Обмен кальция, магния и фосфора

Флориан Ланг, Хайни Мурер

Введение

Пациентка А. Л. поступила с подозрением на метастазы в костях в университетскую клинику для постановки диагноза. На рентгеновском снимке скелет выглядит «изъеденным» из-за недостаточной минерализации. Ввиду повсеместного поражения костей направляющий ее туда врач опасался, что пациентке осталось жить всего лишь несколько недель, и не скрывал от нее свой диагноз. Заведующий больничным отделением устанавливает, что с мочой у пациентки выделяется лишь небольшое количество Ca^{2+} , хотя деминерализация костей из-за опухоли должна была резко усилить выведение Ca^{2+} . К тому же он выяснил, что у пациентки нарушено поглощение Ca^{2+} в кишечнике. Возникающее как следствие падение концентрации Ca^{2+} в крови служит сигналом к выбросу паратгормона, который стимулирует мобилизацию Ca^{2+} из костей, из-за чего и происходит их деминерализация. Плохое всасывание в кишечнике обусловлено недостатком пищеварительного фермента, расщепляющего лактозу. Поэтому лактоза не расщепляется и не может быть поглощена. Непоглощенная лактоза удерживает воду в просвете кишки, что стимулирует перистальтику кишечника и вместе с тем более быстрое прохождение пищи по нему. Сокращенное время контакта с эпителием кишки негативно отражается на эффективности кишечного всасывания Ca^{2+} . Последствия подобного расстройства легко обратимы в случае соблюдения диеты, исключающей лактозу. Заведующий больничным отделением сообщает пациентке правильный диагноз и поясняет, что исключение молочных продуктов из рациона может предотвратить повторную деминерализацию костей.

31.1. Физиологическое значение фосфата кальция

Взаимодействие кальция и фосфата

! Кальций и фосфат образуют плохо растворимые соли, что служит основой для минерализации костей; концентрации кальция и фосфата взаимосвязаны.

Ограниченнная растворимость соли фосфата кальция. Кальциевый и фосфатный обмены перекрываются друг с другом из-за ограниченной растворимости солей фосфата кальция. Предел растворимости этих солей лишь немного превышает нормальные для плазмы концентрации, поэтому повышение концентрации Ca^{2+} может привести к выпадению фосфата кальция в осадок, если оно не будет сопровождаться одновременным понижением концентрации фосфата. Равным образом выпадение фосфата кальция вызывает и повышение концентрации фосфата, не сопровождающееся понижением концентрации Ca^{2+} .

Выпадение в осадок CaHPO_4 обычно можно предотвратить различными **тормозящими кристаллизацию белками** (в том числе белком матрикса GLA MGP и белком плазмы $\alpha_2\text{-HS Glycoprotein/Fetuin A}$). Подавление экспрессии белков влечет за собой обызвествление сосудов, почек и другие последствия.

Минерализация костей. Ограниченнная растворимость солей фосфата кальция создает предпосылку для использования их для минерализации костей. Так как наиболее низкой растворимостью обладают именно щелочные, а не кислые соли фосфата кальция, в костях находятся щелочные соли, прежде всего гидроксиапатит ($[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$; см. ниже). Минерализация костей может протекать только при достаточно высоких концентрациях

и кальция, и фосфата и может сохраняться только при отсутствии повышения кислотности окружающей среды.

Физиологическое значение кальция

! Ca^{2+} служит важнейшим внутриклеточным сигнальным фактором, действующим посредством Ca^{2+} -рецепторов на поверхности клетки. Он необходим для свертывания крови и влияет на проницаемость эпителиев и эндотелиев.

Са²⁺ как химический компонент костей. Прочность костей зависит от их минерализации, а следовательно, от содержания в них Ca^{2+} . Ca^{2+} находится в костях прежде всего в формах фосфата кальция и карбоната кальция (см. выше).

Са²⁺ как внутриклеточный сигнальный фактор. Характерная активная концентрация Ca^{2+} в цитозоле составляет примерно 0,1 мкмоль/л, что в 10 000 раз меньше внеклеточной активной концентрации Ca^{2+} (см. ниже). Однако при возбуждении клеток она может достигать более чем десятикратного увеличения за считанные миллисекунды благодаря проникновению по Ca^{2+} -каналам и высвобождению из внутриклеточных депо (разд. 2.4). Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} запускает и такие процессы, как мышечное сокращение, эпителиальный транспорт, выброс гормонов или сигнальных факторов, а также активацию метаболических циклов, например гликогенолиза. Активность ряда ионных каналов (K^+ -каналы, Cl^- -каналы, коннексоны) и ферментов

(например, NO-синтаз, фосфорилазкиназ, аденилатциклаз, фосфолипаз A₂) регулируется посредством внутриклеточных активных ионов Ca^{2+} .

Повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле ведет в дальнейшем к активации нескольких факторов транскрипции (например, NFAT, AP1) и стимулирует таким образом **экспрессию генов**, которые необходимы для адекватного функционирования клеток (разд. 2.1). Этим путем, например, стимулируется образование медиаторов воспаления лимфоцитами.

Такие комплексные клеточные программы, как **миграция** клеток, клеточная **пролиферация** и клеточная **смерть в результате апоптоза** также сопровождаются изменениями внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

Функции внеклеточного Ca^{2+} . Внеклеточный Ca^{2+} уменьшает проницаемость плотных клеточных контактов (*tight junctions*) в эндотелиях и эпителиях клетки (разд. 3.2), кроме того, ионы Ca^{2+} требуются для свертывания крови (разд. 23.6). Кальций смешает порог реагирования Na^+ -каналов возбудимых клеток в сторону более отрицательных значений. Поэтому недостаточная внеклеточная концентрация Ca^{2+} увеличивает нервно-мышечную возбудимость.

Са²⁺-рецепторы в плазматической мемbrane. Внеклеточный Ca^{2+} ингибирует выброс паратгормона, связываясь со специфическими рецепторами (Ca^{2+} -рецепторами) на плазматической мемbrane (рис. 31.1). При дальнейшем увеличении его концентрации, помимо прочего в толстой части петли Генле подавляются соответствующие процессы транспорта, для того чтобы сделать мочу более концентрированной (разд. 29.4); секреция H^+ в желудке усиливается, а выделение HCO_3^- поджелудочной железой приостанавливается. Таким образом предупреждается выпадение в осадок щелочного фосфата кальция, которое может произойти при излишне высоких концентрациях Ca^{2+} . Однако эти способы имеют и негативные аспекты. При гиперкальциемии концентрированность мочи падает (разд. 29.4), а усиленная секреция H^+ в желудке, ведущая к закислению его содержимого, может повредить эпителий (образование пептидной язвы; см. 4.5).

Физиологическое значение фосфата

! Фосфат входит в состав многих органических соединений; активность белков регулируется фосфорилированием, фосфат и его соединения представляют собой важные буферы.

Роль фосфата внутри клетки. Соединения фосфата, такие как АТФ (разд. 39.2), цАМФ (разд. 2.3), фосфолипиды клеточной мембранны, нуклеиновые кислоты, а также субстраты проме-

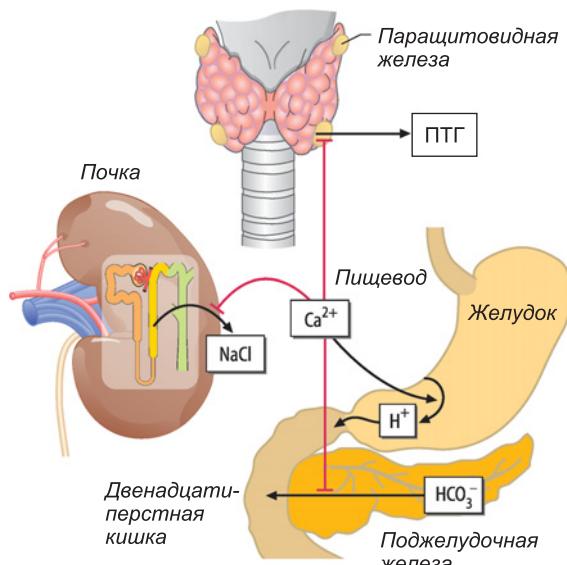


Рис. 31.1. Воздействие внеклеточного кальция на кальциевые рецепторы. Влияние оказывается на выброс паратгормона из паращитовидной железы, секрецию двууглекислой кислоты поджелудочной железой, секрецию H^+ в желудке и реабсорбцию электролитов в петле Генле

жуточного метаболизма необходимы клетке для ее существования. В частности, расщепление глюкозы в ходе гликолиза требует присоединения к глюкозе фосфата. Множество ферментов и транспортных белков могут активироваться или инактивироваться фосфорилированием.

Фосфат как буфер. Расположенные как внутри клетки, так и вне ее, фосфат и его соединения работают в качестве буферов (разд. 35.1). При pH крови, равном 7,4, H_2PO_4^- и HPO_4^{2-} находятся в соотношении 1:4, а H_3PO_4 и PO_4^{3-} присутствуют только в исчезающе незначительных концентрациях. При увеличении концентрации H^+ HPO_4^{2-} и H^+ реагируют до H_2PO_4^- . При этом H^+ поглощается.

Коротко

Физиологическое значение фосфата кальция

Кальций и фосфат обладают взаимным влиянием из-за низкой растворимости солей фосфата кальция. Ограниченнная растворимость солей фосфата кальция создает предпосылку для использования их для минерализации костей.

Функции кальция

- служит в качестве внутриклеточного сигнального фактора в регулировании мышечного сокращения, процессов транспорта, выброса гормонов и других сигнальных факторов, обмена веществ, экспрессии генов, миграции, пролиферации клеток и клеточной гибели;
- стимулирует Ca^{2+} -рецепторы;
- требуется для свертывания крови;
- уменьшает проницаемость эпителиев и эндотелиев;
- понижает нервно-мышечную возбудимость.

Функции соединений фосфата

Соединения фосфата важны для:

- построения мембранны,
- энергетических процессов в клетке,
- регулирования функционирования белков,
- создания буферных систем.

точено в костях. В межклеточной жидкости растворено менее 1% запасенного в организме кальция. Концентрация свободных ионов Ca^{2+} в межклеточном пространстве составляет приблизительно 1,2 ммоль/л. Концентрация Ca^{2+} в крови достигает 2,5 ммоль/л. Однако 40% из них связаны с белками плазмы, и еще 10% – с фосфатом, цитратом, сульфатом и HCO_3^- . Только свободный Ca^{2+} имеет биологическую активность. В цитозоле клеток концентрация Ca^{2+} в свободном состоянии достигает около 0,1 моль/л (разд. 31.1). Таким образом, вклад внутриклеточного Ca^{2+} в общий его оборот в организме пренебрежимо мал.

Распределение фосфата в организме. В теле содержится примерно 0,7 кг фосфора в форме неорганических фосфатов (PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , H_2PO_4^-) как свободных, так и в составе органических соединений. Примерно 86% из этого запаса находится в виде солей фосфата в костях. Примерно 1% (около 30 ммоль) растворено в межклеточном пространстве. Концентрация в плазме составляет приблизительно 1 ммоль/л. Примерно 13% находится внутри клеток. Значительная часть из этого количества обнаруживается в составе органических соединений. Концентрация фосфата в цитозоле в свободном состоянии равняется примерно 1 ммоль/л.

Баланс кальция и фосфата. Ежедневно с пищей потребляется примерно 1 г Ca^{2+} (25 ммоль) и 1,5 г фосфора (50 ммоль), причем объем их поступления подвержен сильным колебаниям в зависимости от диеты. В частности, молочные продукты богаты Ca^{2+} и фосфатом (разд. 37.4). В кишечнике в норме в виде чистого вещества в день поглощается только 2 ммоль Ca^{2+} и 20 ммоль фосфатов. Для поддержания баланса те же самые количества Ca^{2+} и фосфата выводятся почками. В случае нехватки Ca^{2+} и фосфата связанные с ними транспортные процессы могут под воздействием соответствующей стимуляции меняться таким образом, чтобы поглощение Ca^{2+} и фосфата в кишечнике увеличилось, а выделение их почками уменьшилось.

Регулирование внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Содержащийся внутри клеток Ca^{2+} главным образом связан с белками цитозоля (буферный) или помещен во внутриклеточные органеллы (секретируемый). Активная концентрация Ca^{2+} в цитозоле поддерживается на низком уровне Ca^{2+} -АТФазами и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменниками на клеточной мемbrane (рис. 31.2). Из-за резкого электрохимического градиента Ca^{2+} необходимо проникновение в клетку трех ионов Na^+ , для того чтобы транспортировать Ca^{2+} из клетки. Ca^{2+} -АТФазы также способствуют транспорту в везикулах. Различные Ca^{2+} -каналы обеспечивают прохождение Ca^{2+} по направлению резкого электрохимического градиента (гл. 4). Эпителиальные Ca^{2+} -каналы способствуют кишечному всасыванию или почечной реабсорбции Ca^{2+} . Зависимые от электрического

31.2. Регулирование обмена фосфата кальция

Распределение и баланс фосфата кальция

! Фосфат кальция откладывается преимущественно в костях; его обмен сводится в первую очередь к поглощению в кишечнике и выведению через почки.

Распределение кальция в организме. В теле, как правило, содержится примерно 1 кг (25 моль) Ca^{2+} . Свыше 99% от этого количества Ca^{2+} сосредо-

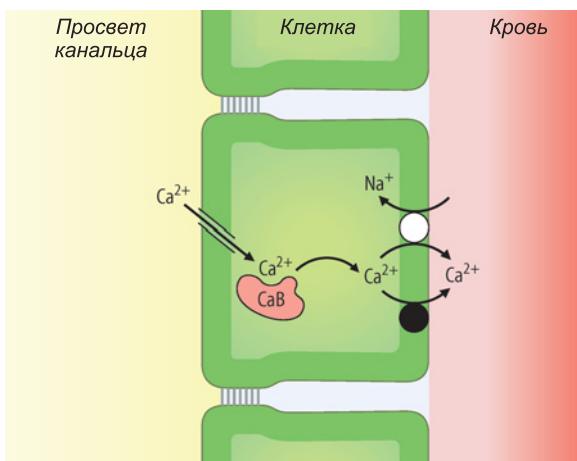


Рис. 31.2. Транспортные процессы при кишечном всасывании и почечной реабсорбции Ca^{2+} . Транспорт Ca^{2+} из просвета кишечника или канальца в направлении крови через Ca^{2+} -каналы и через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменники (открытый круг) и Ca^{2+} -АТФазы (закрытый круг)

напряжения Ca^{2+} -каналы активируются при деполяризации клеточной мембранны, а связывающиеся с лигандами Ca^{2+} -каналы — при стимуляции гормонами или сигнальными факторами (разд. 4.5). В дальнейшем Ca^{2+} может высвобождаться из транспортных везикул в цитозоль (разд. 2.4).

Регулирование внутриклеточной концентрации фосфата. Фосфат поступает в клетки эпителиев при помощи сопряженных с Na^+ транспортных процессов. В апикальной мемbrane клеток проксимальных извитых канальцев решающую роль играют транспортеры NaPiIIa , в кишечнике — транспортеры NaPiIIb . В других клетках фосфат отчасти обменивается на OH^- или HCO_3^- , отчасти транспортируется сопряженно с Na^+ (NaPiIII). Концентрация фосфата в цитозоле поддерживается на низком уровне из-за того, что фосфат входит в состав некоторых органических соединений.

Паратгормон

! Регулирующие уровень Ca^{2+} гормоны поддерживают концентрацию Ca^{2+} в плазме постоянной и обеспечивают соблюдение баланса Ca^{2+} и фосфата; постоянство концентрации Ca^{2+} в плазме — это функция паратгормона (ПТГ).

Как Ca^{2+} , так и фосфат необходимы клеткам для существования. На зависящие от Ca^{2+} клеточные функции, как и на клеточные функции, зависящие от фосфата, очень сильно влияют их внеклеточные концентрации. Поэтому **постоянство внеклеточной концентрации Ca^{2+}** является абсолютным приоритетом при регулировании обмена фосфата кальция. Этую задачу выполняет паратгормон.

Секреция гормона. Паратгормон (табл. 21.2) — это пептид, состоящий из 84 аминокислот и образующийся в паращитовидной железе (рис. 31.1). Самый сильный стимул для выброса паратгормона — падение концентрации свободного Ca^{2+} в межклеточном пространстве. И, наоборот, повышение концентрации свободного Ca^{2+} в межклеточном пространстве ингибирует его секрецию (разд. 31.1). Выброс паратгормона способствует, кроме того, избыток фосфата, а также воздействие адреналина, а недостаток Mg^{2+} , напротив, ему препятствует. Пониженная в течение длительного времени внеклеточная концентрация Ca^{2+} побуждает не только выброс паратгормона (см. введение), но и приводит к гиперплазии паращитовидной железы.

Непосредственное влияние паратгормона на почки и кости. Эффекты паратгормона направлены на быстрое повышение концентрации Ca^{2+} в плазме (рис. 31.3): паратгормон вызывает **мобилизацию Ca^{2+}** из костей и стимулирует **реабсорбцию Ca^{2+}** в дистальных извитых канальцах почек. Так как Ca^{2+} может мобилизоваться из костей только вместе с фосфатом, увеличение его концентрации в равной степени влечет увеличение и концентрации фосфата, что в результате создает риск выпадения в кровь в осадок фосфата кальция. Вместе с тем повышение концентрации Ca^{2+} нивелирует производимые паратгормоном эффекты. Поэтому паратгормон тормозит реабсорбцию фосфата в почках и опускает тем самым концентрацию фосфата в плазме. Затем паратгормон тормозит реабсорбцию в почках и угольной кислоты, предотвращая таким образом метаболический алкалоз, который в противном случае должен возникнуть при мобилизации сильно щелочных солей из костей. Торможение реабсорбции угольной кислоты паратгормоном осуществляется путем ингибирования Na^+/H^+ -обменников в проксимальных извитых канальцах. Из-за этого в проксимальных извитых канальцах одновременно приостанавливается и реабсорбция Na^+ .

Стимуляция синтеза кальцитриола. Воздействием на кости и почки паратгормон обеспечивает краткосрочное выравнивание концентрации Ca^{2+} . Тем не менее требуется ее коррекция за счет изменения уровня минерализации кости, которая обеспечила бы нормализацию концентрации кальция на долгосрочный период. Поэтому паратгормон стимулирует синтез 1,25-дигидроксихолекальциферола (кальцитриола) в почках (рис. 31.4), который, помимо прочего, увеличивает всасывание Ca^{2+} и фосфата в кишечнике (см. ниже).

Другие вызываемые паратгормоном эффекты. Наряду с воздействием на почки и кости паратгормон увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в тканях множества органов, таких как сердце, печень, а также в тироцитах, В-клетках островков Лангерганса и т. д.

Кальцитриол

! Кальцитриол стимулирует всасывание фосфата кальция в кишечнике, создавая предпосылку для вовлечения его в минерализацию костей.

Синтез. Кальцитриол — это стероид. Результат первой ступени его синтеза, 25-гидроксихолекальциферол (кальцидиол), образуется из витамина D₃ в печени. Витамин D₃ потребляется с пищей или вырабатывается в коже под действием ультрафиолетового излучения из 7,8-дехидрохолестерина (рис. 31.4). Переход в биологически активную форму — дигидроксихолекальциферол (кальцитри-

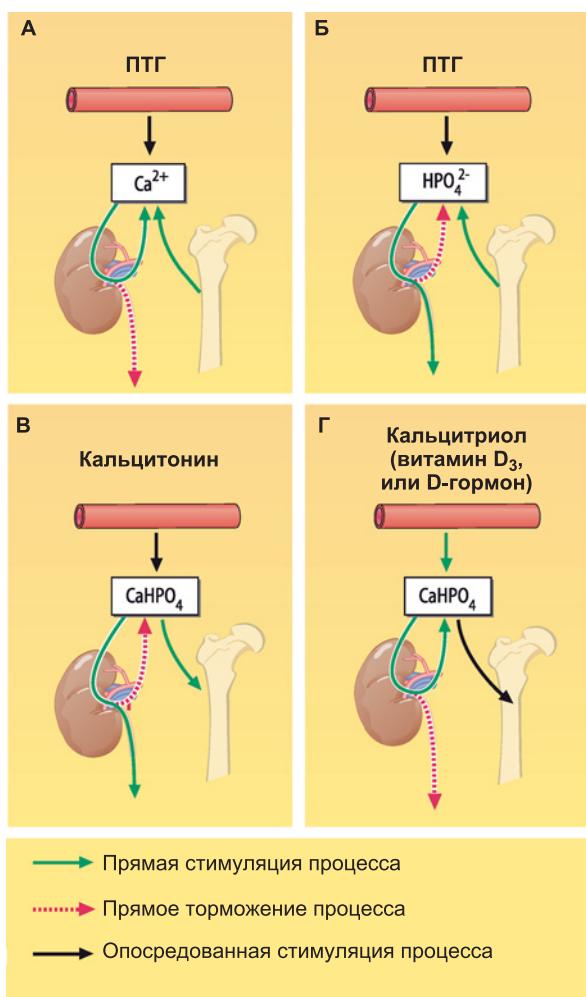


Рис. 31.3. Работа гормонов, регулирующих обмен CaHPO₄. Паратгормон (А, Б) стимулирует мобилизацию CaHPO₄ из костей и косвенно (посредством кальцитриола) увеличивает всасывание CaHPO₄ в кишечнике. Это способствует реабсорбции Ca²⁺ в почках, а реабсорбцию фосфата ингибирует. Кальцитонин (В) действует поглощению в кишечнике CaHPO₄ и отложению его в костях и тормозит реабсорбцию кальция и фосфата в почках. Кальцитриол (1,25(OH)₂D₃) (Г) увеличивает как поглощение в кишечнике, так и реабсорбцию в почках кальция и фосфата, содействуя, таким образом, минерализации костей

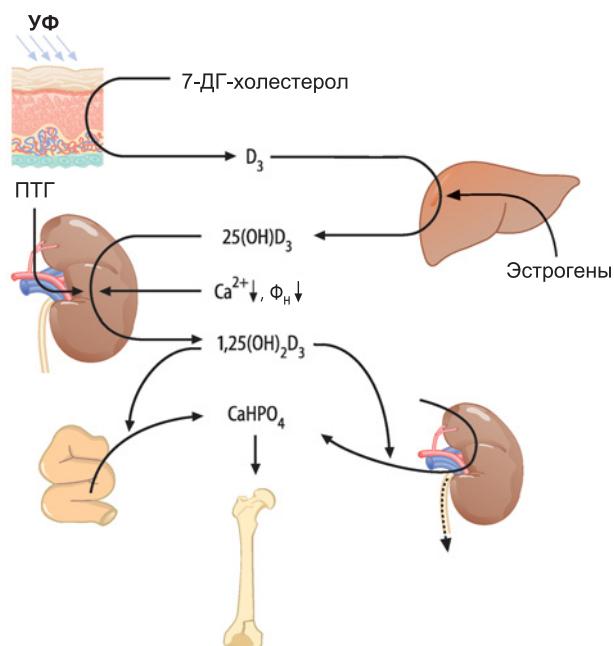


Рис. 31.4. Синтез кальцитриола (1,25(OH)₂D₃) и оказываемые им эффекты

ол) — в почках происходит под влиянием не только паратгормона, но и кальцитонина (разд. 21.3), а также из-за недостатка в организме Ca²⁺ и фосфата. Кальцитриол образуется не только в почках, но и в кератиноцитах кожи и в макрофагах.

Производимые эффекты. Кальцитриол способствует реабсорбции Ca²⁺ и фосфата в почках и кишечнике, способствуя таким образом процессу минерализации костей (разд. 31.3). Помимо этого, кальцитриол воздействует на эритропоэз, а также на продолжительность жизни и активность макрофагов и моноцитов. Он ингибирует пролиферацию кератиноцитов и их дальнейшую дифференциацию, а также ингибирует пролиферацию и активность Т-лимфоцитов, чем поддерживает иммунную защиту.

Недостаток витамина D. Недостаток витамина D приводит к рахиту у детей, а у взрослых к остеомалазии (см. 31.1). Под угрозой возникновения недостатка витамина D наряду с маленькими детьми находятся прежде всего беременные женщины и молодые люди подросткового возраста, так как минерализация зародышевого скелета или растущей кости требует для себя расходов огромных количеств CaHPO₄. Исчезновение иных вызываемых кальцитриолом эффектов может повлечь в том числе и анемию.

31.1. Рахит, остеомалация

Причины. Нехватка субстрата для минерализации приводит у детей к рахиту, у взрослых к остеомалазии. Наиболее распространенной причиной таких заболеваний служит недостаток витамина D.

Недостаток витамина D, в свою очередь, является следствием недостаточного его наличия в рационе (разд. 37.3) или недостаточного поглощения в кишечнике при сопутствующем слишком коротком пребывании на солнце. Рахит был распространенным заболеванием в XIX в. среди детей из бедных, неблагополучных семей и среди рабочих, трудившихся в угольных шахтах.

Пониженная интенсивность превращения витамина D в активную форму кальцитриола наблюдается при почечной недостаточности, но только при условии одновременного ухудшения способности почек к выведению фосфата, поэтому типичная остеомалазия нечасто встречается. При крайне редких генетических дефектах отсутствуют рецепторы к кальцитриолу или реабсорбция фосфата в проксимальных извитых канальцах оказывается нарушенной, и в итоге недостаток фосфата проявляется даже вопреки присутствию кальцитриола (витамин D-резистентный рахит). В случае особенно низких внеклеточных концентраций фосфата превышение произведения растворимости концентрациями Ca^{2+} и HPO_4^{2-} , необходимое для минерализации костей, не достигается.

Последствия. Симптомами остеомалазии служит гибкость костей, они легко деформируются, что вызывает боль и повышает риск переломов. Рахит в тяжелой форме приводит к карликовому росту, изгибу ног колесом или X-образно, заболеваниям позвоночника и раздутию хрящей ребер (четки), размягчению костей черепа (краниотабес).

Отравление витамином D. Повышение концентрации кальцитриола, как правило, является следствием некритического подъема уровня витамина D. Более значительное нарастание концентрации кальцитриола может происходить из-за активного синтеза в макрофагах при определенных воспалительных заболеваниях (саркоидоз), что уже приводит к его переизбытку. При этом увеличение концентрации в результате прироста Ca^{2+} и фосфата в крови ведет к обызвествлению мягких частей тела (прежде всего почек и сосудов) с соответствующими повреждениями затронутых органов.

Кальцитонин

! Выброс кальцитонина происходит при гиперкальциемии; он понижает концентрации кальция и фосфата в плазме преимущественно за счет повышения степени минерализации костей.

Секреция. Пептидный гормон щитовидной железы кальцитонин — это третий гормон, участвующий в регулировании обмена фосфата кальция. Выброс гормона происходит при гиперкальциемии.

Производимые эффекты. Кальцитонин способствует насыщению костей фосфатом кальция, стимулирует синтез кальцитриола и посредством

него увеличивает всасывание фосфата кальция в кишечнике, однако реабсорбцию кальция и фосфата в почках ингибирует (рис. 31.3). Гормон, вероятно, играет роль в минерализации скелета у детей и в поддержании степени минерализации материнского скелета в период кормления грудью. Его значимость для патофизиологии тем не менее заметно ниже, чем паратгормона и кальцитриола.

Регулирование процессов транспорта Ca^{2+} и фосфата в почках и кишечнике

! На выведение кальция и фосфата влияют и другие гормоны; кроме того, почки могут реагировать на отклонения концентраций Ca^{2+} и фосфата в плазме и без посредничества гормонов.

Регулирование выведения Ca^{2+} почками. Выведение Ca^{2+} почками возрастает пропорционально увеличению **концентрации Ca^{2+} в плазме**. С одной стороны, это связано с сжатием плотных межклеточных контактов (*tight junctions*), сквозь которые проникает Ca^{2+} , а с другой — с прекращением парицеллюлярной реабсорбции Ca^{2+} . Кроме того, если из-за повышения внеклеточной концентрации Ca^{2+} активируются рецепторы Ca^{2+} в толстой части петли Генле, они ингибируют реабсорбцию в этом сегменте (рис. 31.1). Как следствие понижается реабсорбция не только Ca^{2+} , но и Mg^{2+} и Na^{+} .

Выведение Ca^{2+} приостанавливается **диуретиками из группы тиазидов**. Диуретики способствуют выделению поваренной соли, препятствуя ее реабсорбции в дистальных извитых канальцах. В результате увеличивается реабсорбция в проксимальных извитых канальцах и петлях Генле, причем возрастает также и поглощение Ca^{2+} (разд. 29.4).

Самый важный стимулятор для реабсорбции Ca^{2+} почками — это паратгормон (см. выше). Помимо этого, повышение реабсорбции Ca^{2+} стимулируется алкалозом, а ингибируется ацидозом, соматотропином, гормонами щитовидной железы, гормонами коры надпочечников, инсулином и глюкозой.

Регулирование выведения фосфата почками. При повышении концентрации фосфата в крови избыточный фосфат начнет выделяться автоматически лишь только за счет достижения текущего предела способности почек к его реабсорбции (разд. 29.10). Кроме того, почки повышают интенсивность его реабсорбции при недостатке фосфата и понижают при избытке. Реабсорбция фосфата в почках ингибируется паратгормоном. В дистальной части нефрона синтезируется станниоальцин, сигнальное вещество, активизирующее реабсорбцию фосфата в проксимальных извитых канальцах. Помимо этого, реабсорбция фосфата стимулируется гормонами щитовидной железы, инсулином, соматотропином (IGF1), катехоламинами

(α -рецепторы), Mg^{2+} и метаболическим алкалозом, а ингибитируется избытком Ca^{2+} , недостатком Mg^{2+} , метаболическим ацидозом, глюкокортикоидами, натрийуретическим пептидом предсердий и рядом мочегонных средств.

Регулирование всасывания Ca^{2+} и фосфата в кишечнике. От общего количества содержащихся в пище Ca^{2+} и фосфата усваивается обычно только небольшая часть (около 10%), что придает важную роль транспортным процессам в кишечнике в регуляции баланса фосфата кальция. Чем больше поступает съеденной пищи, тем меньшая доля кальция и фосфата из нее поглощается.

Самый важный фактор, регулирующий поглощение Ca^{2+} в кишечнике, — это **кальцитриол**. Ряд гормонов, таких как паратгормон, кальцитонин, соматотропин, пролактин, эстрогены и инсулин, по меньшей мере частично стимулируют поглощение Ca^{2+} и фосфата в кишечнике через кальцитриол. В патофизиологическом отношении немаловажно, что поглощению Ca^{2+} препятствует его комплексообразование с оксалатом и жирными кислотами.

Фосфатонины. При гипофосфатемии, вызываемой опухолью (TIO, *tumor-induced osteomalacia*), были выделены фосфатонины — сигнальные факторы, оказывающие ингибирующий эффект на реабсорбцию фосфата в почках и синтез кальцитриола, в том числе sFRP4 (*soluble frizzled related protein*), MEPE (*matrix extracellular phosphoglycoprotein*) и FGF23 (*fibroblast growth factor 23*). FGF23 играет роль при второй, генетически обусловленной форме заболевания, вызывая гипофосфатемию из-за потери фосфата через почки. При гипофосфатическом рахите, сцепленном с X-хромосомой (XLH, *X-linked hypophosphatemic rickets*), протеаза PHEX (*phosphate regulating homology of endopeptidase on X-chromosome*), в норме разлагающая FGF23, имеет дефект. При доминантно-аутосомном гипофосфатическом рахите (ADHR, *autosomal dominant hypophosphatemic rickets*) мутации в FGF23 препятствуют его протеолитическому разложению PHEX. Оба расстройства ведут к гипофосфатемии из-за увеличенной концентрации FGF23. Аффинность от рецепторов FGF для FGF23 повышается гормоном Клото (разд. 21.4, 29.9), в результате ингибируется реабсорбция фосфата в почках. Одновременно Клото увеличивает реабсорбцию Ca^{2+} в почках активацией Ca^{2+} — канала TRPV5 и ингибирует образование $1,25(OH)_2D_3$. Недостаток Клото или FGF23 приводит к ускорению проявления признаков страдания.

Коротко

Регулирование обмена фосфата кальция

Обмен фосфата кальция — это главным образом баланс его поглощения в кишечнике и выведения

в почках. Положительное значение баланса — способствование минерализации костей.

В поддержании баланса фосфата кальция в уравновешенном состоянии участвуют различные гормоны.

- При падении концентрации Ca^{2+} в крови происходит выброс паратгормона, который стимулирует мобилизацию фосфата кальция из костей, увеличение реабсорбции Ca^{2+} , выведение фосфата, угольной кислоты и Na^+ в почках, а также синтез кальцитриола.
- Кальцитриол способствует всасыванию фосфата кальция в кишечнике, создавая тем самым предпосылку для восстановления степени минерализации костей.
- Кальцитонин секретируется при гиперфосфатемии и понижает концентрацию фосфата кальция в крови до уровня, необходимого в первую очередь для минерализации костей. Также в случае увеличения концентрации кальция или фосфата в крови почками без посредничества гормонов повышается выделение Ca^{2+} или фосфата соответственно.

31.3. Кость

Состав, формирование и резорбция кости

! Кость состоит из матрикса кости и плохо растворимых солей Ca^{2+} , фосфата, карбоната и фтористоводородной кислоты; она формируется остеобластами, а разлагается остеокластами.

Состав. Кость состоит из матрикса кости и минерального компонента.

Белки **костного матрикса** на 90%, представлены коллагеном, среди других компонентов встречаются остеоклазин, остеонектин, сиалопротеины и протеогликаны.

Минералы кости, на которые приходится примерно две трети ее веса, включают в себя преимущественно гидроксиапатит ($[Ca_{10}(PO_4)_6(O_2)]$), брушит ($[CaHPO_4(H_2O)_2]$), октофосфат кальция ($[Ca_8H_2(PO_4)_6(H_2O)_5]$) и комплексы с другими анионами (F^- , CO_3^{2-}) или катионами (Na^+ , K^+ , Mg^{2+}).

Формирование кости. Формирование кости является функцией **остеобластов**, которые синтезируют и секретируют органические компоненты, а также способствуют минерализации. С помощью щелочных фосфатаз они расщепляют пирофосфат, который относительно хорошо растворим и потому малополезен для минерализации. Дифференцировка остеобластов протекает под влиянием соматотропина через инсулиноподобные факторы роста, *insulinlike growth factors* (IGF I, IGF II).

Резорбция кости. Кость разлагается **остеоклазами**: минералы кости растворяются посредством локального закисления субстрата (H^+ -АТФазами),

а белки расщепляются при помощи протеаз в лизосомах.

Регулирование формирования кости и ее минерализации

! Формирование и минерализация кости регулируются концентрациями кальция, фосфата и H^+ , гормонами и уровнем механических нагрузок.

Роль фосфата кальция и рН. Минерализация кости зависит от доступности Ca^{2+} и фосфата, что означает зависимость от концентраций Ca^{2+} и фосфата в плазме. Бедная кальцием диета предрасполагает к недостаточной степени минерализации костей (см. 31.2). Кроме того, минерализация для своего протекания требует щелочной реакции рН, так как соли фосфата кальция в кислой среде растворимы.

31.2. Остеопороз

Причины. Остеопороз — это результат потери костной массы, включая как ее основную субстанцию, так и минералы кости. Остеопороз развивается прежде всего при старении. Плотность кости достигает своего максимума примерно к 20 годам, а затем начинает неуклонно снижаться, что у женщин после менопаузы (см. 22.4) из-за падения уровня эстрогенов проявляется особенно резко (разд. 22.5). Hypogonadismus, избыток глюкокортикоидов, гипертиреоз, гиперпаратиреоидизм, бедный кальцием рацион, нарушения всасывания Ca^{2+} в кишечнике и гиподинамия ускоряют потерю костной массы. Некоторые генетические дефекты метаболизма соединительных тканей также приводят к остеопорозу. Механическая нагрузка, возникающая из-за занятий спортом или избыточного веса, замедляет развитие остеопороза. Его развитие может быть замедлено терапевтически, путем введения эстрогенов (с гестагенами), что заставляет мириться со значительными побочными эффектами таких мер (см. 22.4).

Последствия. Самым важным последствием остеопороза является повышенный риск переломов костей.

Паратгормон и кальцитриол. Паратгормон и кальцитриол непосредственно стимулируют резорбцию кости. Они способствуют дифференцировке и активизации остеокластов, к тому же тормозят активность остеобластов.

Кальцитриол, однако, стимулирует также синтез коллагена и минерализацию кости из-за вызываемого им повышения концентрации Ca^{2+} и фосфата в крови. Кальцитриол способствует подъему концентрации Ca^{2+} , подавляя дальнейший выброс паратгормона. В конечном счете у кальцитриола в оказываемых эффектах преобладает содействие минерализации.

Кальцитонин. Резорбция кости тормозится кальцитонином, который сокращает число остеокластов и тормозит их активность. Кроме того, гормон стимулирует синтез кальцитриола и формирование костной ткани.

Другие гормоны и сигнальные факторы. Эстрогены стимулируют формирование кости, **нехватка эстрогенов** после менопаузы предрасполагает к недостаточной минерализации кости. Эстрогены служат залогом для нормального формирования кости и у мужчин. Интенсивность оборота вещества в кости увеличивается, кроме того, гормонами щитовидной железы и глюкокортикоидами. Избыток глюкокортикоидов приводит к чрезмерной активности остеокластов и недостаточной минерализации кости (см. 31.2). Соматотропин положительно влияет на формирование и минерализацию кости, в том числе через посредничество инсулиноподобных факторов роста IGF I, IGF II, за счет стимуляции синтеза кальцитриола, стимуляции всасывания Ca^{2+} и фосфата в кишечнике и активности остеобластов.

Локальные факторы. Формирование и/или восстановление кости находится под контролем не только гормонов, но и локальных факторов, так как белок костного морфогенеза BMP (*bone morphogenetic protein*), фактор роста опухоли TGF- β (*tumor growth factor*), β -микроглобулин, фактор роста тромбоцитов PDGF (*platelet derived growth factor*), факторы некроза опухоли TNF- α , TNF- β (*tumor necrosis factor*), а также простагландины PGE₁ и PGE₂. Остеобlastы синтезируют лиганды RANKL для рецепторов RANK (активирующих ядерный фактор NF κ B), активирующих остеокласты (см. 31.3). RANKL ингибитируется **остеопротегрином**, секреируемым мезенхимальными клетками. Дифференцировка фибробластов в остеокласты протекает только под действием кальцитриола и интерлейкина 6.

31.3. Остеодистрофия

При остеодистрофии (*osteodystrophy deformans*, или *morbus paget*) увеличивается численность и активность остеокластов, что приводит к усилиению резорбции кости. Причинами может служить среди прочего их увеличенное образование или повышенная чувствительность остеокластов по отношению к RANKL или интерлейкину 6. Следующей причиной является неконтролируемое деление остеокластов. Это нарушение вызывается, вероятно, генетическими дефектами или вирусными инфекциями. К последствиям относится массированная резорбция кости. Пациенты страдают от боли в костях и от переломов. В поздней «склеротической» фазе активность остеокластов сходит на нет («перегорание» остеокластов) и образующаяся кость становится жесткой и плотной.

Механическая нагрузка. Кость способна перестраиваться по мере необходимости, приспосабливаясь к воздействующим на нее механическим напряжениям. Механическая нагрузка стимулирует в кости активность остеобластов и тем самым формирование костного вещества и его минерализацию. При недостаточной механической нагрузке (постельный режим, гипсовая повязка, невесомость) кость начинает резорбироваться, высвобождая фосфат кальция.

Коротко

Кость

Кость состоит из матрикса кости и минерального компонента.

- До 90% молекул белков, слагающих **костный матрикс**, представляют собой коллаген, кроме того встречаются остеоклазин, остеонектин, сиалопротеины и протеогликаны.
- **Минералы** кости — это преимущественно плохо растворимые соли Ca^{2+} и фосфата, такие как гидроксиапатит, брушит и октофосфат кальция. Кость формируется остеобластами и разлагается остеокластами. Как **образование** матрикса, так и процесс минерализации кости регулируется концентрациями кальция, фосфата и H^+ , паратгормоном, кальцитриолом, кальцитонином, эстрогенами, гормонами щитовидной железы, глюкокортикоидами, соматотропином (или IGF) и локальными факторами, такими как BMP, TGF- β , β -микроглобулин, PDGF, TNF- α , TNF- β , RANKL, интерлейкин 6, остеопротектин, PGE₁ и PGE₂. Наконец, значительное влияние на формирование скелета имеет характер действующей на него механической нагрузки.

31.4. Нарушения обмена фосфата кальция

Нарушение секреции паратгормона

! Секреция готового гормона при опухолях парашитовидной железы и при почечной недостаточности повышается (гиперпаратиреоидизм), а при недостаточности парашитовидной железы понижается (гипопаратиреоидизм).

Первичный гиперпаратиреоидизм. Первичный избыток паратгормона возникает при появлении опухолей, в которых он начинает синтезироваться. Первичный избыток паратгормона ведет к мобилизации Ca^{2+} из костей и его увеличенному поглощению в кишечнике, из-за чего происходит подъем концентрации Ca^{2+} в крови, что при нормальном функционировании почек, несмотря на стимуляцию реабсорбции, влечет за собой усиление выведения Ca^{2+} почками. Усиленное выведение Ca^{2+} почками может привести к перенасыщению мочи

солями Ca^{2+} и образованию почечных камней (уролитиазу). Из-за недостаточной минерализации костей при гиперпаратиреоидизме возрастает риск переломов.

Вторичный и третичный гиперпаратиреоидизмы. Настолько же часто, насколько первичный избыток паратгормона, встречается и чрезмерная его секреция при почечной недостаточности (**вторичный гиперпаратиреоидизм**). Нарушенная способность почек к выделению фосфата ведет к увеличению концентрации фосфата, с которым связывается Ca^{2+} , что вызывает падение концентрации свободного Ca^{2+} (рис. 31.5). Следствием может быть мобилизация секретирующемся паратгормоном минералов из костей, но из-за неспособности почек к его выведению фосфат тем не менее продолжает накапливаться, CaHPO_4 выпадает в осадок, что не позволяет подниматься концентрации свободного Ca^{2+} .

Вслед за этим развивается гиперплазия парашитовидной железы (**третичный гиперпаратиреоидизм**): все возрастающие выбросы паратгормона деминерализуют кости, что влечет кристаллизацию CaHPO_4 в различных тканях (в том числе в суставах) и проявления токсичного воздействия паратгормона на сердце, печень, щитовидную железу, В-клетки поджелудочной железы и т. д.

Гипопаратиреоидизм. Недостаток паратгормона может быть последствием повреждения или ошибочного удаления парашитовидной железы при проведении операции на щитовидной железе.

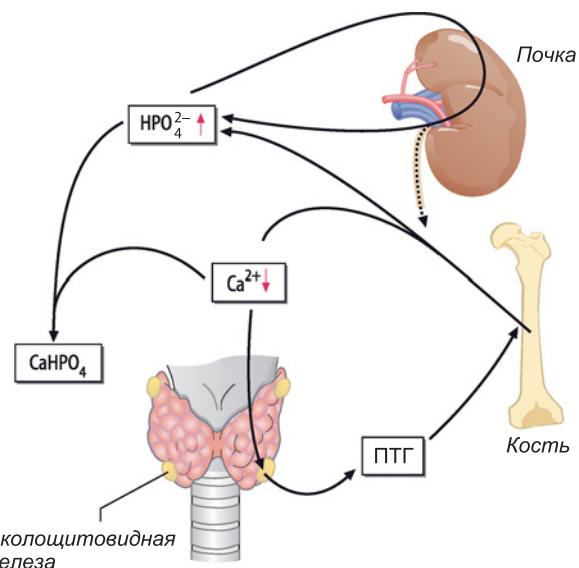


Рис. 31.5. Нарушенный обмен фосфата кальция при почечной недостаточности. Нарушение выведения фосфата при подъеме его концентрации в плазме ($\text{HPO}_4^{2-}\uparrow$) комплексообразование с Ca^{2+} , падение концентрации Ca^{2+} в свободном состоянии ($\text{Ca}^{2+}\downarrow$), прекращение ингибирования сигнала к выбросу паратгормона, мобилизация фосфата кальция из костей, ведущая к их деминерализации

Кроме того, известны генетические дефекты, при которых мишени паратгормона в различных органах становятся к нему нечувствительными (**псевдогипопаратиреоидизм**). Недостаток паратгормона или его пониженная эффективность ведут к гипокальциемии и нарушению формирования костной ткани.

Гипокальциемия

! Концентрация свободного Ca^{2+} уменьшается, по мере того как все большая его доля вовлекается в образование химических соединений и комплексов с анионами, при ограничении транспорта Ca^{2+} в почках и кишечнике или при увеличенном потреблении его костями; последствиями служит прежде всего повышенная нервно-мышечная возбудимость и недостаточная минерализация костей.

Причины. Концентрация свободного биологически активного Ca^{2+} может опускаться под влиянием следующих факторов:

- интенсивного депонирования в костях;
- потери Ca^{2+} через почки;
- активного образования химических связей с Ca^{2+} в крови. Образуется больше соединений с фосфатом при гиперфосфатемии (см. ниже), а при алкалозе — соединений с белками плазмы. При метаболическом алкалозе свободный Ca^{2+} также связывается с карбонатом, выпадая в осадок. При воспалении поджелудочной железы (остром панкреатите) среди прочих последствий активируется панкреатический пищеварительный фермент липаза. Липаза расщепляет ретроперitoneальную жировую ткань, и высвобождающиеся при этом жирные кислоты тоже связываются с Ca^{2+} .

Важнейшей причиной гипокальциемии тем не менее остается недостаток паратгормона (**гипопаратиреоидизм**) или его пониженная эффективность (псевдогипопаратиреоидизм; см. выше). И то и другое ведет к комплексообразованию Ca^{2+} с накапливающимся фосфатом, потерям Ca^{2+} в почках из-за сниженной реабсорбции, перераспределению Ca^{2+} в кости из-за ограниченной его мобилизации и к пониженному его всасыванию в кишечнике из-за уменьшенных объемов синтеза кальцитриола. Гипокальциемию может вызывать недостаток Mg^{2+} , препятствуя секреции паратгормона и его работе.

Гипокальциемия может быть вызвана без выраженного недостатка паратгормона чрезмерной минерализацией костей (синдром «голодной кости», *hungry bone syndrome*) или потерей его через почки (например, под влиянием мочегонных средств).

Воздействие на организм. Самым важным проявлением гипокальциемии является повышенная нервно-мышечная возбудимость (тетания). В сердце увеличивается продолжительность потенциала действия из-за замедления активации

чувствительных к Ca^{2+} K^+ -каналов. Стимуляция выброса паратгормона при гипокальциемии ведет к деминерализации костей.

Гиперкальциемия

! Гиперкальциемия — это в большинстве случаев следствие гиперпаратиреоидизма, избытка кальцитриола или деминерализации костей из-за опухолей или обездвиженности; к ее последствиям относятся нарушения нервной проводимости сердца и секреции желудочно-кишечных соков, полиурия и почечные камни.

Причины. К увеличению количества свободного Ca^{2+} могут привести различные причины:

- При **гиперпаратиреоидизме** увеличивается мобилизация Ca^{2+} из костей, реабсорбция Ca^{2+} в почках и благодаря кальцитриолу поглощение Ca^{2+} в кишечнике.
- **Ингибиование фосфодиэстераз** обладает гиперкальцимическим эффектом, поскольку повышает внутриклеточную концентрацию цАМФ, что увеличивает силу сигнала от патогормона, в передаче которого цАМФ служит одним из посредников, способствуя усилению некоторых производимых им эффектов.
- **Интоксикация Mg^{2+}** по меньшей мере отчасти приводит к гиперкальциемии из-за стимуляции выброса патогормона.
- **Избыток кальцитриола** также ведет к гиперкальциемии. При некоторых воспалительных заболеваниях излишний кальцитриол синтезируется в лимфоцитах.
- **Опухоли** могут создавать локальные очаги **деминерализации костей** при развитии в них метастаз, а также вызывать гиперкальциемию за счет секреции гормонов, мобилизирующих кальций из костей. Наряду с кальцитриолом в этом играют роль *PTH-ассоциированный белок* и фосфатонины (сигнальные факторы, которые поступают только из опухолевых клеток). Гормоны увеличивают реабсорбцию Ca^{2+} в почках и понижают минерализацию кости.
- **Резорбция кости**, которая резко усиливается при пониженной нагрузке (гипсовая повязка, постельный режим, невесомость) и при интоксикации витамином А.
- Сниженное **выделение через почки**, что имеет место при отказе почек или увеличенной реабсорбции Ca^{2+} , например под влиянием диуретиков из группы тиазидов.
- Так же гиперкальциемию могут вызывать чрезмерное **поступление** кальция в кишечник или **увеличенное всасывание его в кишечнике**.
- **Воздействие на организм.** Гиперкальциемия усиливает возбудимость сердечной ткани и из-за стимуляции Ca^{2+} -рецепторов в петле Генле, желуд-

ке и поджелудочной железе ведет к полиурии и поражениям желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем гиперкальциемия угрожает кристаллизацией кальция прежде всего в моче (нефролитиаз).

Гипофосфатемия

Гипофосфатемия возникает из-за отрицательного баланса фосфата или потребления его клетками; к ее последствиям относятся деминерализация костей и выход из строя энергетического баланса клетки.

Причины. Концентрация фосфата в плазме снижается при нехватке фосфата в целом или транспорта фосфата оттуда в клетки. Увеличенное **потребление** фосфата **клетками** может иметь различные основания:

- при интенсификации гликогенолиза, как и при алкалозе или под влиянием инсулина;
- гипофосфатемия может возникать под действием глюкагона, адреналина, половых гормонов, глюокортикоидов, а также ингибиторов фосфодиэстераз (работающих посредством торможения деградации цАМФ);
- опухолевые клетки поглощают больше фосфата, чем нормальные.

Потери фосфата через почки происходят и при заболевании гиперпаратиреоидизмом. Кроме того, гипофосфатемию может вызывать недостаточное содержание фосфата в диете (например, у злоупотребляющих алкоголем) или **нарушение его всасывания в кишечнике** (мальабсорбция, нехватка витамина D), а также повышенная степень минерализации костей.

Воздействие на организм. Гипофосфатемия способствует снижению степени минерализации костей. При остром недостатке фосфата поднимается потенциал фосфорилирования АТФ/(АДФ · Р), из-за чего затрудняется синтез АТФ. Расстройство энергетического обмена негативно сказывается на функционировании мускулатуры, сердца, нервной системы, клеток крови и почек. Исчезновение в эритроцитах 2,3-BPG увеличивает аффинность гемоглобина к O₂, препятствуя тем самым отдаче O₂ в ткани. Если фосфата становится недостаточно для поддержания буферной системы, может развиваться метаболический ацидоз.

Гиперфосфатемия

Избыток фосфата **ведет к кристаллизации** солей фосфата кальция и **падению концентрации** свободного Ca²⁺ в крови.

Причины. Избыток фосфата — это в большинстве случаев **проявление нарушений его выведения почками**, таких как почечная недостаточность,

недостаток паратиреоидного гормона (гипопаратиреоидизм) или недостаточная эффективность воздействия паратиреоидного гормона на его мишени (псевдопарагипотиреоидизм). Кроме того, гиперфосфатемию вызывают чрезмерное поступление фосфата с пищей, **увеличенное поглощение в кишечнике** при избытке кальцитриола, утечка фосфата из клеток и **деминерализация костей**.

Воздействие на организм. Избыток фосфата способствует его комплексообразованию с Ca²⁺ и дальнейшей кристаллизации в суставах, коже, мышцах и сосудах. Впоследствии подобное интенсивное комплексообразование ведет к гипокальциемии, стимуляции выброса паратиреоидного гормона, следующей за тем мобилизации фосфата кальция из кости, дальнейшему поднятию концентрации фосфата в плазме и так далее.

Коротко

Нарушения обмена СаНРО₄

Первичный парагипотиреоидизм (синтез паратиреоидного гормона опухолью) ведет прежде всего к пониженной степени минерализации костей (с риском переломов) и перенасыщением мочи солями Ca²⁺ (почечные камни).

Вторичный гиперпаратиреоидизм и третичный гиперпаратиреоидизм (связанные в первую очередь с чрезмерной секрецией паратиреоидного гормона при почечной недостаточности) ведут к пониженной степени минерализации костей, кристаллизации СаНРО₄ в различных тканях (в том числе в суставах) и проявлениям токсичного воздействия паратиреоидного гормона на сердце, печень, щитовидную железу, В-клетки поджелудочной железы и т. д.

Гипопаратиреоидизм (в большинстве случаев результат ошибочного удаления паратитовидной железы при проведении операции на щитовидной железе) и псевдогипопаратиреоидизм (более редко встречающаяся пониженная чувствительность к паратиреоидному гормону его мишени в различных органах) ведут к гипокальциемии и нарушениям формирования кости.

Гипокальциемия (возникающая в том числе из-за активного вовлечения Ca²⁺ в различные комплексы и химические соединения в крови расстройств процессов транспорта Ca²⁺ в почках или кишечнике или увеличенного его поступления в кости, и гипопаратиреоидизма) ведет, главным образом, к повышенной нервно-мышечной возбудимости, замедленной деполяризации сердца и в некоторых случаях к пониженной степени минерализации костей.

Гиперкальциемия (в большинстве случаев последствие гиперпаратиреоидизма, избытка кальцитриола или деминерализации костей из-за опухолей или гиподинамики) ведет к нарушениям возбудимости сердечной ткани и секреции желудочно-кишечных соков, к полиуре и к образованию камней в почках.

Гипофосфатемия (отрицательный баланс фосфата, повышенная степень минерализации костей или

потребление фосфата клетками) ведет в том числе к деминерализации костей и выходу из строя энергетического баланса клеток (из-за чего, помимо прочего, гибнут эритроциты и развивается анемия). **Гиперfosфатемия** (в большинстве случаев из-за нарушений выведения фосфата почками при почечной недостаточности) ведет к кристаллизации CaHPO_4 в суставах, коже, мышцах и сосудах, снижению концентрации свободного Ca^{2+} в крови и к выбросу паратгормона и мобилизации CaHPO_4 из костей, формируя, таким образом, порочный круг.

31.5. Магниевый обмен

Физиологическое значение Mg^{2+}

! Магний регулирует активацию ионных каналов и ферментов.

Регулирование каналов. Mg^{2+} ингибирует K^+ -каналы, Ca^{2+} -каналы и NMDA-каналы (разд. 4.5). Благодаря этому влиянию на ионные каналы избыток Mg^{2+} понижает, а его недостаток повышает нервно-мышечную возбудимость. Кроме того, Mg^{2+} ингибирует высвобождение нейромедиаторов.

Регулирование ферментов. Mg^{2+} препятствует работе множества ферментов (в частности, киназ, фосфатаз, аденилатциклаз, фосфодиэстераз, миозин-АТФаз) и насосов (например, Na^+/K^+ -АТФаз, Ca^{2+} -АТФаз, H^+ -АТФаз). Кроме того, через воздействие на аденилатциклазы и фосфодиэстеразы он ослабляет влияние гормонов на их мишени, а через воздействие на миозин-АТФазы ослабляет мышечное сокращение. Как недостаток Mg^{2+} , так и его избыток уменьшают контракtilность сердца.

Воздействие на обмен K^+ . Mg^{2+} воздействует на Na^+/K^+ -АТФазу и K^+ -каналы, способствуя поступлению K^+ в клетки. Недостаток Mg^{2+} , напротив, ведет к потере K^+ клетками.

Регулирование обмена Mg^{2+}

! Поступление Mg^{2+} в клетку увеличивается при алкалозе, а также под влиянием инсулина и гормонов щитовидной железы; обмен Mg^{2+} регулируется на уровне баланса между всасыванием в кишечнике и выведением через почки.

Распределение магния в организме. В организме содержится примерно 1 моль Mg^{2+} . Две трети от этого количества приходится на кости, а одна треть находится внутри клеток. Около 1% от этого количества растворено в межклеточном веществе. Концентрация Mg^{2+} в плазме поддерживается на уровне 0,9 ммоль/л. Около 20% от этого количества связано с белками плазмы.

Регулирование поступления Mg^{2+} в клетки. Хотя внутриклеточная концентрация Mg^{2+} более чем в десять раз превышает его внеклеточную концентрацию, Mg^{2+} способен переходить в клетки пассивно, следуя по направлению положительного потенциала на мембране. В клетке Mg^{2+} в основном находится в связанном состоянии. Из клетки Mg^{2+} должен транспортироваться с затратой энергии посредством Mg^{2+} -АТФаз. Потребление Mg^{2+} клетками увеличивается при **внутриклеточном алкалозе**, диссоциация находящихся внутри клеток белков освобождает локусы для присоединения к ним Mg^{2+} . Инсулин и гормоны щитовидной железы создают состояние внутриклеточного алкалоза активацией Na^+/H^+ -обменников, заставляя таким образом Mg^{2+} направляться в клетки.

Регулирование баланса Mg^{2+} . Ежедневно с пищей потребляется приблизительно 0,3 г Mg^{2+} (30 ммоль). Mg^{2+} содержится главным образом в мясе и овощах (разд. 37.4). Как правило, организмом усваивается не весь Mg^{2+} , содержащийся в попадающей в кишечник пище (примерно 30%).

Всасывание его в кишечнике стимулируется кальцитриолом, паратгормоном и соматотропином, а ингибируется альдостероном и кальцитонином. Ca^{2+} и образующиеся с Mg^{2+} комплексы различных анионов (фосфат, оксалат и жирные кислоты) уменьшают поглощение Mg^{2+} .

Выведение Mg^{2+} почками зависит в первую очередь от объемов его реабсорбции в петле Генле. Она ингибируется высокими концентрациями Mg^{2+} (гипермагнезиемия) и Ca^{2+} (гиперкальциемия), гипокалиемией, а также мочегонными средствами, которые действуют на петлю Генле (петлевыми диуретиками). Паратгормоном, глюкагоном и кальцитонином реабсорбция, наоборот, стимулируется.

Нарушения обмена Mg^{2+}

! Нарушения обмена Mg^{2+} влияют прежде всего на нервно-мышечную возбудимость.

Недостаток Mg^{2+} . Причинами нехватки Mg^{2+} являются недостаточное его содержание в рационе, кишечная малабсорбция или потеря Mg^{2+} почками. Среди причин потери его в почках — избыток альдостерона (гиперальдостеронизм) или расстройства реабсорции в извитых канальцах (в том числе из-за теряющих соль почек, синдрома Фанкони, петлевых диуретиков, синдрома Барттера). При недостатке фосфата реабсорбция Mg^{2+} , вероятно, сталкивается с нехваткой энергии, а при диабетическом кетоацидозе (разд. 21.4), вероятно, ослабляется из-за связывания Mg^{2+} с кислотами в просвете канальцев. Значительные количества Mg^{2+} могут также тратиться при **кормлении** младенца грудью и теряться при ожогах кожи. Кроме того, гипомагнезия нередко возникает из-за усиленного

потребления Mg^{2+} клетками (действие гормонов щитовидной железы и инсулина). При воспалении поджелудочной железы (панкреатит) она начинает служить источником свободно распространяющихся ферментов, которые расщепляют близлежащую жировую ткань. Высвобождающиеся при этом жирные кислоты могут связываться с Mg^{2+} , снижая в результате концентрацию свободного Mg^{2+} .

Влияние недостатка Mg^{2+} , или гипомагнезии, сказывается в первую очередь в виде повышенной нервно-мышечной (судороги) и сердечной возбудимости (нарушение сердечного ритма). При недостатке Mg^{2+} активируются K^+ -каналы и клетки теряют K^+ . В отсутствие стимулирующего действия Mg^{2+} на выброс паратгормона может развиться такое заболевание, как гипопаратиреоидизм, что влечет за собой пониженную интенсивность мобилизации Ca^{2+} из костей. В этом случае может также развиться гипокальциемия.

Переизбыток Mg^{2+} . Причина избытка Mg^{2+} может быть в **чрезмерном содержании его в пище**, а иногда последствием выполнения недостаточно продуманного медицинского предписания (ятрогенный избыток Mg^{2+}). **Выведение его через почки** снижается при почечной недостаточности и при недостатке альдостерона. Гипермагнезия может быть также последствием **выхода Mg^{2+} из клеток**.

Влияние избытка Mg^{2+} проявляется прежде всего в пониженной возбудимости как скелетной и сердечной, так и гладкой мускулатуры. Через стимуляцию выброса паратгормона (гиперпаратиреоидизм) он может привести к гиперкальциемии.

Коротко

Магниевый обмен

Mg^{2+} ингибирует K^+ -каналы, Ca^{2+} -каналы и NMDA-каналы, множество ферментов (прежде всего влияет на киназы и АТФазы) и тормозит выброс нейромедиаторов. Инсулин, гормоны щито-

видной железы и алкалоз стимулируют поглощение Mg^{2+} клетками. Баланс Mg^{2+} , представляющий собой поглощение в кишечнике и выведение через почки, регулируется следующим образом:

- поглощение в кишечнике стимулируется паратгормоном, кальцитриолом и соматотропином, а ингибитируется альдостероном, кальцитонином, Ca^{2+} и различными анионами, образующими комплексы с магнием;
- выведение через почки стимулируется паратгормоном, глюкагоном и кальцитонином, а ингибируется гипермагнезиемией, гиперкальциемией, гипокалиемией и петлевыми диуретиками.

Недостаток Mg^{2+} повышает, а избыток Mg^{2+} понижает **нервно-мышечную возбудимость**.

Литература

- Garcia AG, Garcia-De-Diego AM, Gandia L, Borges R, Garcia-Sancho J (2006) Calcium signaling and exocytosis in adrenal chromaffin cells. *Physiol Rev* 86 (4): 1093–1131
- Hebert SC (2004) Calcium and salinity sensing by the thick ascending limb: a journey from mammals to fish and back again. *Kidney Int Suppl* 2004: S28-S33
- Kuro-o M (2006) Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15: 437–441
- Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J (2000) Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 80:1373–1409
- Rizzuto R, Pozzan T (2006) Microdomains of intracellular Ca^{2+} : molecular determinants and functional consequences. *Physiol Rev* 86 (1): 369–408
- Satrustegui J, Pardo B, Del-Arco A (2007) Mitochondrial transporters as novel targets for intracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 87 (1): 1–28
- Schiavi SC, Kumar R (2004) The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 65 (1): 1–14

VIII

ПРОЦЕСС ДЫХАНИЯ

ГЛАВА 32. ЛЕГОЧНОЕ ДЫХАНИЕ

ГЛАВА 33. РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ

ГЛАВА 34. ТРАНСПОРТ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ГАЗОВ

ГЛАВА 35. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЙ БАЛАНС

ГЛАВА 36. КИСЛОРОД В ТКАНЯХ: СУБСТРАТ, СИГНАЛ И ПОВРЕЖДАЮЩИЙ ФАКТОР

Глава 32

Легочное дыхание

Карл Кунцельманн, Оливер Тьюс

Введение

8 мая 1794 г. Антуан Лорен де Лавуазье был возведен на гильотину и казнен по приказанию революционного трибунала. Так закончилась жизнь одного из самых выдающихся натуралистов XVIII столетия. Трибунал полагал, что «общество больше не нуждается ни в каких ученых». Лавуазье мы обязаны прежде всего пониманием того, что кислород, попадающий в тело из воздуха благодаря осуществлению дыхания, поддерживает все жизненные процессы в организме людей и животных. Теперь также известно, что поступающий кислород необходим клеткам для окислительного разложения находящихся в них питательных веществ и получения энергии. Не менее важен для функционирования клеток и непрерывный транспорт из них конечных продуктов метаболизма, особенно оксида углерода. Дыхание обозначает весь этот процесс газообмена между клетками и окружающим их пространством в совокупности.

32.1. Основные механизмы, лежащие в основе процесса дыхания

Процессы транспорта газов при дыхании

- ! Кислород попадает из окружающего воздуха к расходящим его клеткам благодаря диффузии и конвекции.

Транспорт газов в пределах тела происходит частично за счет конвекции, частично за счет диффузии. В осуществлении транспорта O_2 из вдыхаемого воздуха до мест потребления кис-

лорода в клетках поочередно принимают участие (рис. 32.1):

- конвекционный транспорт к легочным альвеолам посредством вентиляции легких;
- диффузия из альвеол в кровь легочных капилляров;
- конвекционный транспорт с общим ходом кровообращения к тканевым капиллярам;
- диффузия из тканевых капилляров в окружающие их клетки.

При транспорте CO_2 каскад этих четырех отдельных процессов протекает в обратном порядке.

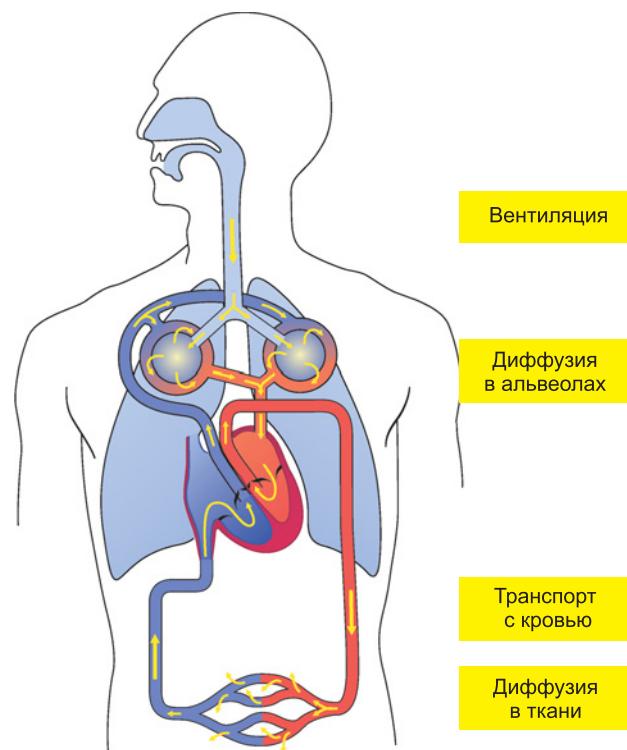


Рис. 32.1. Пути транспорта кислорода у человека (показано желтым)

Изменение объема грудной клетки

! Объем клетки увеличивается и уменьшается благодаря инспираторным и экспираторным движениям ребер и диафрагмы соответственно.

Движения ребер. Каждое ребро подвижно сочленено с соответствующим ему позвонком через имеющийся на позвонке поперечный отросток (*processus transversalis*). Вокруг той его части, которая располагается между обоими образующими места сочленения (она обозначается как ось шейки ребра), ребра могут выполнять вращательное движение. У взрослого человека ребра склонены вниз по направлению от спины к животу, так что благодаря такому положению оси вращения при приложении к ним усилия от дыхательных мышц ряд ребер приподнимается. В результате происходит расширение как продольного, так и по-

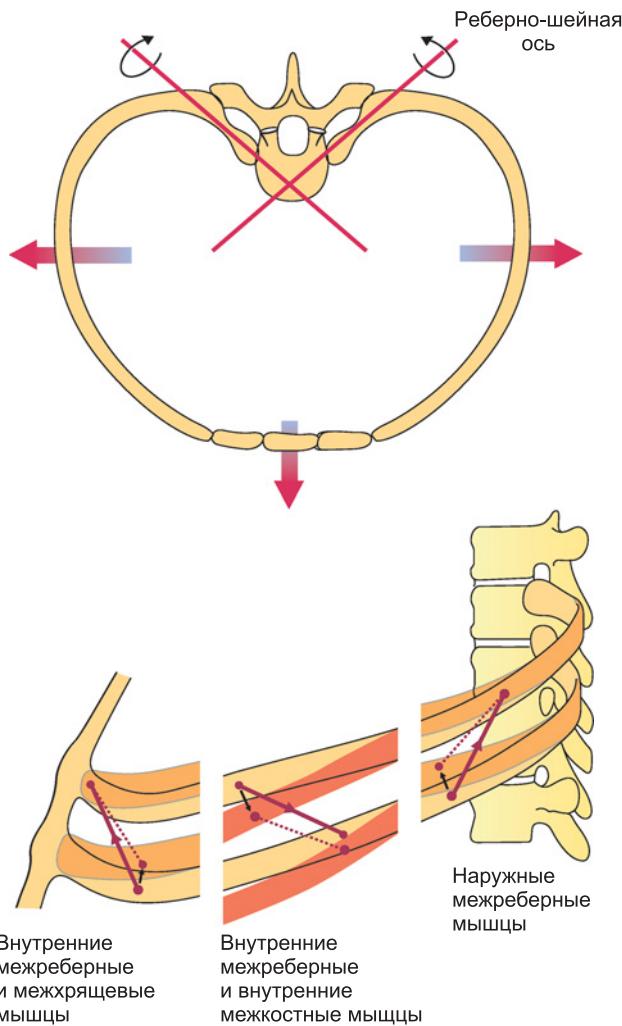


Рис. 32.2. Движения ребер при дыхании. А. Поперечное расширение грудной клетки (в направлениях, указанных стрелками) при вдохе. **Б.** Направление хода волокон межреберной мускулатуры (показано красным цветом) в схематичном изображении с пояснением их работы в процессах вдоха и выдоха

перечного диаметра грудной клетки (рис. 32.2А). Аналогичным образом опускание ряда ребер ведет к уменьшению объема грудной клетки.

Инспираторное движение, сопровождающееся подъемом ребер, осуществляется в основном за счет **наружных межреберных мышц** (*mm. intercostales externi*) (рис. 32.2Б). Направление их волокон проходит таким образом, что места их крепления к нижним ребрам располагаются на большем расстоянии от центра вращения сочленения, чем места крепления к верхним ребрам. При сокращении мышц нижние ребра будут соответственно испытывать больший вращательный момент, что в итоге ведет к их подъему относительно вышестоящих ребер. Такой способ работы наружных межреберных мышц при одновременном подъеме верхних ребер за счет сокращения лестничных мышц (*mm. scaleni*) обеспечивает поднятие грудной клетки.

Для осуществления резкого выдоха, который обычно происходит пассивно (разд. 32.3), могут быть дополнительно задействованы в первую очередь внутренние межреберные мышцы (*mm. intercostales interni*). При их сокращении в соответствии с направлением хода их волокон верхние ребра будут приближаться к нижележащим, а грудная клетка вместе с тем опускаться. Как показано на рис. 32.2Б, в хряще ребер есть растяжимые участки (*partes intercartilagineae*), которые при работе внутренних межреберных мышц участвуют в подъеме грудины.

Вспомогательная дыхательная мускулатура. При повышенных требованиях к интенсивности дыхания, в частности при одышке, к дыхательным мышцам, всегда участвующим в осуществлении акта дыхания, подключаются вспомогательные дыхательные мышцы. Для вдоха дополнительно оказываются задействованными все мышцы, которые крепятся к плечевому поясу, голове или позвоночному столбу и способны поднимать ребра или фиксировать положение плечевого пояса. Сюда относятся в первую очередь большой и малый грудные мускулы (*mm. pectoralis major* и *mm. pectoralis minor*), лестничные мускулы (*mm. scaleni*) и грудино-сосцевидный мускул (*m. sternocleidomastoideus*), а также некоторые порции зубчатых мускулов (*mm. serrati*) (рис. 32.3). Предпосылкой для их использования в качестве дыхательных мышц служит расположение мест их крепления. Для пациентов при одышке типично стремление опереться о прочный предмет и запрокинуть назад голову. Для выдоха дополнительно оказываются задействованными прежде всего брюшные мышцы, которые сводят вместе ребра или, как в случае **брюшного пресса**, надавливают на внутренности живота, которые проталкивают диафрагму наверх.

Движения диафрагмы. Самой эффективной дыхательной мышцей является **диафрагма**, иннервируемая *n. phrenicus*. В норме диафрагма куполообразно вогнута внутрь грудной клетки; в положении выдоха она растягивается и проникает внутрь грудной клетки выше на три ребра (рис. 32.4). При вдохе мышечный свод диафрагмы напрягается. При этом происходит ее расправление и уплоще-

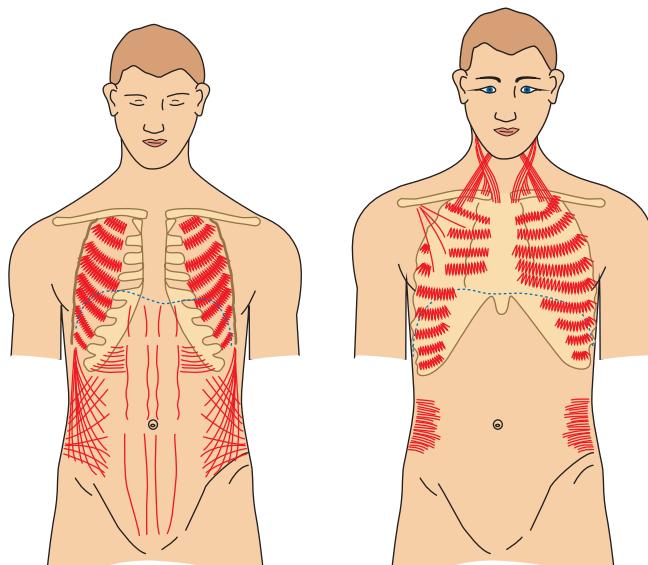


Рис. 32.3. Вспомогательная дыхательная мускулатура. Вспомогательные мышцы, задействованные при выдохе (слева); вспомогательные мышцы, задействованные при вдохе (справа). (По данным Benninghoff и Goettler, 1985)

ние, вследствие чего она отходит из грудной клетки вниз к брюшной полости. Объем, на который в результате увеличивается пространство грудной клетки, называемый *recessus phrenicocostales*, представляет граничащей с этим местом части легких хорошую возможность для расширения и соответственно для лучшей вентиляции.

■■■ **Грудное дыхание и брюшное дыхание.** Исходя из того, чем в большей степени обусловлено расширение грудной клетки при нормальном дыхании — подъемом ребер или преимущественно опусканием диафрагмы, различают **костальный тип дыхания** (грудное дыхание) и **абдоминальный тип дыхания** (брюшное дыхание).

При грудном дыхании основную работу берет на себя межреберная мускулатура, в то время как диафрагма скорее просто пассивно изгибается вслед за изменением давления в пространстве грудной клетки. При брюшном дыхании прежде всего усиленное сокращение мускулатуры диафрагмы вызывает инспираторное расширение объема нижней части грудной клетки, при этом из-за имеющего место сдвига внутренностей в животе происходит перемещение вперед брюшной стенки. Поскольку у новорожденных детей у ряда ребер в покоящемся положении менее выражена склонность вниз, у них преобладает абдоминальный тип дыхания.

Строение и функции дыхательных путей

! Дыхательные пути переходят в разветвленную систему трубочек, чей диаметр находится под контролем вегетативной нервной системы, по ним воздух попадает в зоны газообмена.

Строение системы дыхательных путей. При инспираторном расширении легкого свежий воздух направляется к зонам газообмена по разветвленной системе трубочек. Через **трахею** воздух достигает

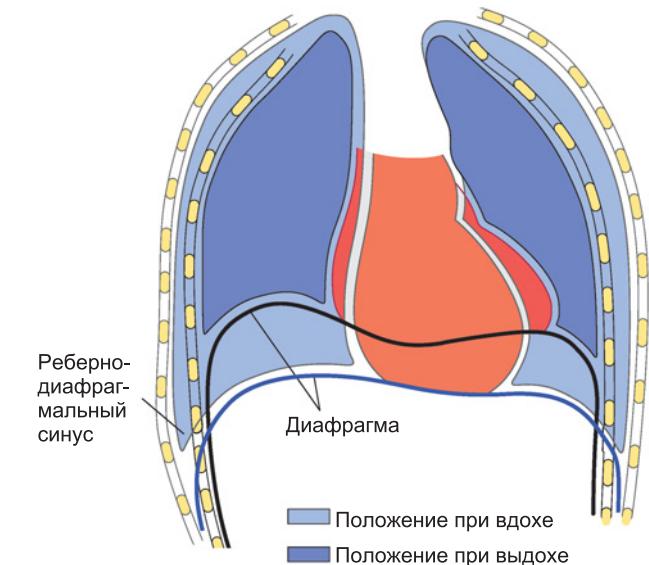


Рис. 32.4. Изменение объема грудной клетки. Изменения формы пространства, заключенного в грудной клетке, в зависимости от того, находится она в фазе выдоха (показано темно-синим) или в фазе входа (показано голубым)

обоих основных бронхов и затем распределяется по все более тонким разветвлениям бронхиального дерева (рис. 32.5). До **терминальных бронхиол** 16-го порядка ветвления система дыхательных путей имеет преимущественно проводящую функцию. Начиная с 17–19 ветвления появляются уже **респираторные бронхиолы** (*bronchioli respiratorii*), опутываемые несколькими альвеолами. С 20-го порядка ветвления начинается **альвеолярный тракт** (*ductus alveolaris*), который уже плотно окружен альвеолами. Эта область, на которую приходится основная доля газообмена, называется **респираторной зоной**.

Поддержание дыхательных путей открытыми. В то время как крупные бронхи имеют в своих стенах хрящевые кольца, которые позволяют этим дыхательным путям оставаться открытыми в независимости от фазы дыхания, маленькие бронхи и бронхиолы имеют структуру стенок, выполненную только из мягких тканей. Ослабевание мягко-костенных дыхательных путей предотвращается благодаря тому, что в тот момент, когда окружающая их легочная ткань сжимается на основе самопроизвольного стремления (разд. 32.3), маленькие бронхи испытывают влияние радиально направленной силы. Та же сила способствует тому, что кровеносные сосуды поддерживаются открытыми при субатмосферном кровяном давлении (например, расположенные в верхней части легкого при выпрямленном положении тела, разд. 32.3).

В случае сильного перепада давления (например, при форсированном выдохе) в альвеолах тем не менее мельчайшие дыхательные пути могут от такого внешнего воздействия сжиматься. Этот феномен встречается у пациентов, у которых со-

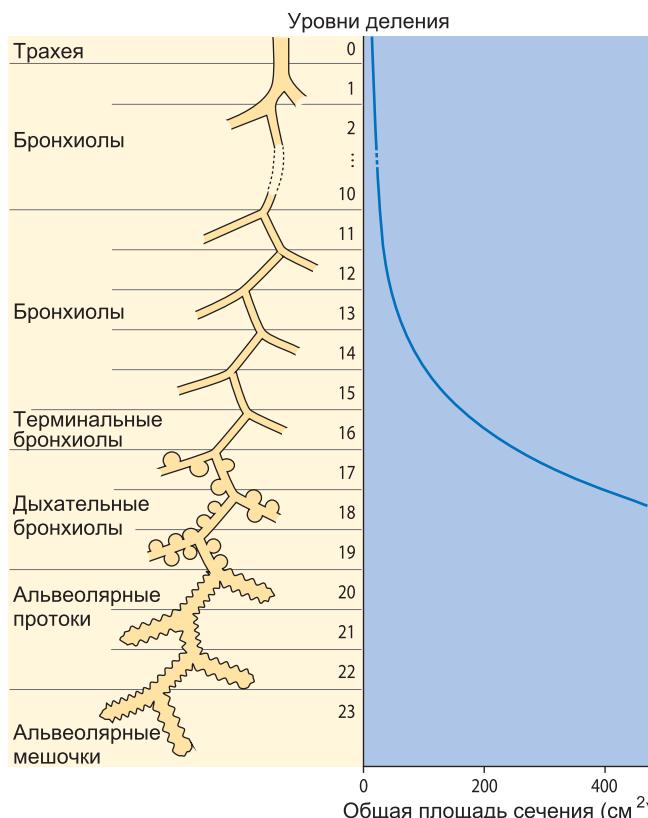


Рис. 32.5. Строение дыхательных путей. Разветвления системы дыхательных путей (слева) и график величины их суммарного поперечного сечения (справа), снабженный отдельным указанием номера порядка ветвления. Обратите внимание на стремительное увеличение суммарного поперечного сечения дыхательных путей в переходной зоне, продолжающееся далее и в респираторной зоне

общаемая легочной тканью сила ослаблена из-за процессов ее деградации (например, при эмфиземе легких; см. 32.2). В таких случаях нередко во время форсируемого выдоха сопротивление дыхательных путей настолько поднимается, что это мешает сделать следующий выдох. Происходит «попадание воздуха в ловушку» (*air trapping*), что может из-за возрастания интрапульмонарного давления приводить к повреждению легочной ткани.

Иннервация бронхов. Диаметр просвета бронхов контролируется вегетативной нервной системой. Под влиянием **симпатической нервной системы** (для спокойного дыхания в фазу инспирации) гладкая бронхиальная мускулатура расслабляется и бронхи вместе с тем расширяются (происходит **дилатация бронхов**).

Парасимпатическая нервная система вызывает (для спокойного дыхания в период фазы экспирации) сокращение гладкой мускулатуры, вследствие чего бронхи сужаются (происходит **констрикция бронхов**). Таким образом вегетативная нервная система, управляя диаметром бронхов, может устанавливать определенное значение интенсивности

вентиляции легких. Повышенная активность парасимпатической нервной системы служит причиной для сужения бронхов и вместе с тем повышения аэродинамического сопротивления дыхательных путей при многих заболеваниях дыхательной системы (например, при бронхиальной астме; см. 32.4).

■ Индуцируемая симпатической нервной системой **дилатация бронхов** опосредована β_2 -адренорецепторами в клетках гладкой бронхиальной мускулатуры. Полученный β_2 -рецепторами сигнал приводит к стимуляции находящихся внутри клетки G-белков, активирующих аденилазилазы. Повышенный уровень цАМФ ведет посредством работы протеинкиназ А к релаксации мышечной клетки (в частности, из-за усиленного оттока кальция в саркоплазматический ретикулум).

Наряду с ацетилхолином, **констрикцию бронхов** вызывают и такие посредники, как гистамин, лейкотриен D₄ или вещество P. После соединения со специфичными рецепторами (например, ацетилхолина с рецепторами M₃, гистамина с рецепторами H₁) происходит активация фосфолипаз C и в результате возрастает концентрация инозитолтрифосфата IP₃ (а также диацилглицерина DAG), что ведет к повышению уровня внутриклеточного кальция и за счет этого к сокращению мышечных клеток. Кроме того, соединение ацетилхолина с рецепторами M₂ ведет к ингибированию G, из-за чего происходит падение уровня цАМФ и проявляется антагонизм по отношению к вызываемому симпатической нервной системой эффекту дилатации.

Очищение вдыхаемого воздуха

! Дыхательные пути служат не только для транспорта вдыхаемых газов, но и для очистки, согревания и увлажнения вдыхаемого воздуха.

Очистка вдыхаемого воздуха. Очистка вдыхаемого воздуха частично происходит уже в носу, где мельчайшие частицы, пыль и бактерии оседают на слизистой оболочке эпителия. Поэтому при постоянном дыхании через рот повышается опасность возникновения заболеваний дыхательной системы. Другая часть вдыхаемых частиц осаждается на слизистом слое, который располагается на стенках верхних дыхательных путей. Слизь секретируется бокаловидными и субэпителиальными железистыми клетками; биением ресничек дыхательного эпителия обеспечивается ее непрерывное движение по направлению к надгортаннику, где она затем и поглощается. Транспорт слизи направлен на то, чтобы удалить чужеродные частицы и бактерий из дыхательных путей. Если реснички не могут нормально функционировать, как это случается, например, при хроническом бронхите, это ведет к накоплению слизи в дыхательных путях и вместе с тем к повышению их аэродинамического сопротивления.

Рефлекс кашля. Попавшие в дыхательные пути более крупные чужеродные частицы и отложения слизи вызывают через раздражение слизистых эпителиев в трахее и бронхах рефлекс кашля

(разд. 33.4). Он представляет собой главным образом форсируемый выдох сквозь закрытую голосовую щель, которая внезапно раскрывается, в результате чего чужеродная частица с крайне ускорившимся потоком воздуха устремляется наружу.

Согревание и увлажнение выдыхаемого воздуха происходят по большей части уже в полости носоглотки. Благоприятные условия для этого создают протяженная поверхность носовых пазух и хорошо кровоснабжаемые слизистые покровы носа с активно работающими слизистыми железами. В более низко расположенных дыхательных путях воздух продолжает согреваться и увлажняться, так что на выходе при попадании в альвеолы он достигает температуры тела (37°C) и полного насыщения водяными парами.

Строение и функции альвеол

! В альвеолах благодаря огромной суммарной поверхности и коротким траекториям для диффузии возникают благоприятные условия для дыхательного газообмена; поверхностное натяжение альвеол уменьшается при помощи сурфактанта.

Условия для протекания альвеолярного газообмена. Обмен газами, принимающими участие в дыхании, между собственно газовой фазой и кровью в легочных капиллярах происходит в альвеолах. Всего насчитывается около 300 млн альвеол, а их суммарная площадь поверхности оценивается в $80\text{--}140\text{ м}^2$. Альвеолы, чей диаметр составляет 0,2–0,3 мм, окружены плотной сетью капилляров. Благодаря этому протекающая в капиллярах кровь имеет возможность тесно соприкасаться с альвеолами на протяжении всей их значительной поверхности.

Газообмен между воздухом и кровью в капиллярах происходит за счет **диффузии**. Для обеспечения этого немаловажно не только наличие

обширной поверхности для газообмена, но и существование как можно более коротких траекторий, которые необходимо преодолевать диффундирующими газам. В устройстве легких имеются отличные предпосылки для того, чтобы удовлетворять и этому упомянутому требованию. Как показано на **рис. 32.6**, капиллярная кровь от занимаемого газами пространства отделена только одним слоем ткани, который крайне тонок. Эта **альвеоло-капиллярная мембрана** состоит из альвеолярного эпителия (клеток эпителия I типа), маленького интерстициального пространства и капиллярного эндотелия и имеет в целом толщину менее 1 мкм (см. 32.1).

Поверхностное натяжение в альвеолах.

Внутренняя поверхность альвеол покрыта слоем жидкости. Граница пленки жидкости в альвеолах определяется работой эпителиальных натриевых каналов (ENaC), расположенных на обращенных в люмен мембранных эпителиальных клеток альвеол и осуществляющих реабсорбцию соли и жидкости. За счет каналов обеспечивается вся реабсорбция жидкости в альвеолах после рождения. Поэтому в них возникает граница между газовой и жидкой фазами, которая, так же как любая другая граница, подвергается влиянию силы натяжения, стремящейся уменьшить ее поверхность. Это **поверхностное натяжение** в альвеолах главным образом и отвечает за то, что легкие имеют стремление самопроизвольно сжиматься, вследствие чего осуществляется пассивный выдох. Тем не менее сила поверхностного натяжения в альвеолах примерно в 10 раз меньше, чем этого следовало теоретически ожидать, если бы на границе с газовой фазой располагалась чистая вода. Такое значение достигается за счет того, что в слое жидкости на альвеолах содержатся поверхностно активные вещества (ПАВ), которые способствуют понижению поверхностного натяжения. Они напоминают детергенты, называ-

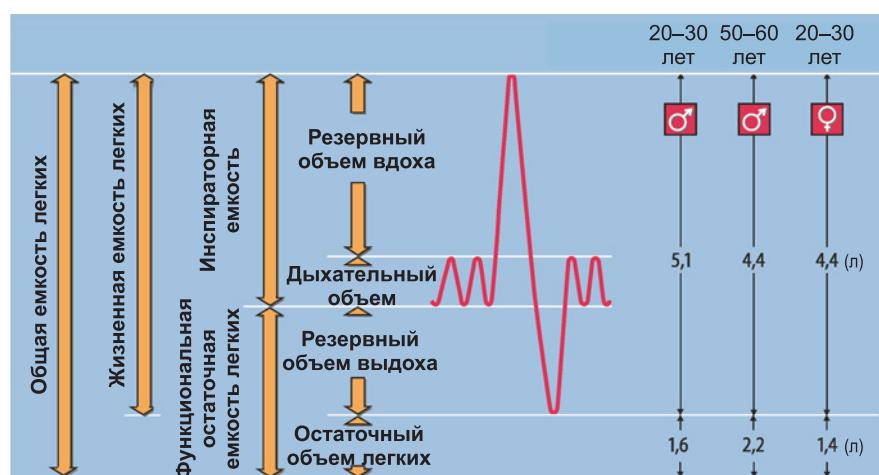


Рис. 32.6. Дыхательные объемы и емкости легких. Представлена зависимость жизненной емкости легких и функциональной остаточной емкости легких (справа) от таких факторов, как возраст и половая принадлежность

ются сурфактантами и секретируются клетками альвеолярного эпителия II типа. В химическом отношении сурфактанты на 90% представляют собой фосфолипиды (прежде всего производные фосфатидилхолина), которые и определяют их специфические свойства. Наряду с фосфолипидами в сурфактантах содержатся белки, например альбумин и секреторный IgA, а также 4 специфических апопротеина (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D).

Для секреции сурфактантов в клетках альвеолярного эпителия II типа образуются ламеллярные тельца (*lamellar bodies*) с диаметром примерно 1 мкм и больше, которые состоят из концентрически расположенных слоев липидов и белков. Их высвобождение путем экзоцитоза побуждается, например, растяжением легких из-за глубокого вдоха (зевок, вздыхание). Вслед за этим под влиянием SP-B и SP-C возникает мономолекулярный липидный слой, причем молекулы сурфактанта (при помощи SP-A и SP-B) располагаются в форме сетки (**тубулярный миелин**). Секретировавшийся сурфактант устраниется путем фагоцитоза или поглощается эпителиальными клетками II типа и используется повторно. Водорастворимые белки SP-A и SP-D наряду с участием в упорядочивании слоя сурфактантов играют важную роль как опсонины, вступая в опсофагоцитарную реакцию в случае попытки возбудителей болезней эндоцитировать сурфактанты.

Кроме того, ПАВ предохраняют маленькие альвеолы от спадения и предотвращают вытеснение находящегося в них воздуха в более крупные альвеолы. По **закону Лапласа** (разд. 26.2) при постоянном поверхностном натяжении стенок при уменьшении радиуса альвеол давление внутри их будет возрастать. Следовательно, в начале выдоха в мелких альвеолах должно наблюдаться менее высокое давление чем в более крупных альвеолах. Вследствие того, что все альвеолы так или иначе сообщены друг с другом, самопроизвольно должно было бы происходить выравнивание давления и вместе с тем перераспределение объемов газов в пользу более крупных альвеол. От такого эффекта, дисгармонизующего процесс дыхания, легкие защищаются при помощи того, что с уменьшением радиуса альвеол уменьшается и величина поверхностного натяжения их стенок. В то время как **сила поверхностного натяжения** в очень растянутых альвеолах составляет примерно 0,05 Н/м, в маленьких скавшихся альвеолах она сокращается приблизительно на десятую часть от этого значения. Это объясняется тем, что при уменьшении альвеол ПАВ повышают свою общую плотность, в связи с чем оказываемый ими эффект по уменьшению поверхностного натяжения проявляется еще выраженнее.

32.1. Отек легких

Причины. При различных заболеваниях легких может происходить усиленное перетекание воды из капилляров в легочные ткани. Из-за возрастания количества воды, отфильтровывающейся с током лимфы, возникает скопление жидкости в легочной ткани, что ведет к отеку легких. Это может проявляться либо увеличением объема интерстициального пространства (интерстициальный отек легких), либо приливом жидкости в альвеолы (альвеолярный отек).

Причиной для начала отека легких может быть повышенное межсосудистое гидростатическое дав-

ление. Такое повышение давления нередко является следствием скопления крови в левом предсердии, например при сердечной недостаточности левой половины сердца из-за порока сердечных клапанов. Однако отек легких может образоваться и из-за повышенной проницаемости легочных капилляров для воды и макромолекул (белков), например при инфекционных легочных заболеваниях, сепсисе или отравлении препятствующими дыханию газами (например, оксидом азота, фосгеном, озоном). Даже кислород (в частности, с поступлением его при избыточном парциальном давлении) может на основе своего сильного действия как окислителя вызывать отек легких.

Симптомы. Скопление жидкости в интерстициальном пространстве ведет к значительному увеличению толщины альвеолокапиллярной мембранны, вплоть до 10-кратного, вследствие чего возможности для диффузии при газообмене (в частности, для диффузии O_2) ухудшаются. Наряду с этим при отеке легких может нарушаться их способность к растяжению или наблюдаться обструкция мелких дыхательных путей.

Терапия. Для того чтобы наладить диффузионный газообмен, количество скапливающейся жидкости должно быть сокращено путем различных терапевтических методик (например, коррекцией сердечной недостаточности или за счет использования мочегонных средств). В то же время возможно путем инспираторной гипероксии повысить парциальное давление O_2 в альвеолах (и таким образом увеличить двигающую силу диффузии O_2).

Коротко

Основные механизмы, лежащие в основе процесса дыхания

Транспорт O_2 из окружающего воздуха до мест его потребления в клетках организма происходит в четыре этапа:

- конвекционный транспорт к легочным альвеолам посредством вентиляции легких,
- диффузия из альвеол в кровь легочных капилляров,
- конвекционный транспорт с общим ходом кровообращения к тканевым капиллярам,
- диффузия из тканевых капилляров в окружающие их клетки.

Дыхание

Вдох (инспирация) происходит за счет сокращения:

- *mm. intercostales externi* (поднятие ряда ребер, сопровождающееся направленным вперед и в стороны расширением объема грудной клетки),
- диафрагмы (опускание купола диафрагмы с добавлением к объему грудной клетки *recessus phrenicocostales*).

Выдох (экспирация) происходит:

- пассивно за счет поверхностного натяжения в альвеолах и эластичности легочных тканей,

- активно за счет сокращения *mm. intercostales interni interossei* (опускание ряда ребер).

При учащенном дыхании к работе межреберной мускулатуры подключается вспомогательная дыхательная мускулатура.

Дыхательные пути

Дыхательные пути образуют разветвленную систему трубочек; их ветвление доходит до 23-го порядка. К функциям дыхательных путей относят:

- очищение** вдыхаемого воздуха; вдыхаемые частицы остаются в бронхиальной слизи и затем вместе с ней перемещаются по направлению к ротовой полости благодаря ритмичному биению клеточных ресничек;
- увлажнение и согрев** вдыхаемого воздуха.

Дыхательные пути в равной степени иннервируются как **симпатической** (стимулирующей расслабление гладкой мускулатуры, т. е. дилатацию бронхов), так и **парасимпатической** (стимулирующей сокращение мускулатуры, т. е. констрикцию бронхов) частями вегетативной нервной системы.

Суммарная поверхность **альвеол** достигает примерно 80–140 м². Занимаемая газами полость в них отделена от крови в легочных капиллярах альвеолокапиллярной мембраной толщиной только в 1 мкм. Слой жидкости на внутренних стенках альвеол создает сильное поверхностное натяжение на границе жидкой и газовой фаз, для снижения которого там содержатся поверхностно активные вещества (сурфактанты).

32.2. Вентиляция легких

Дыхательные объемы и емкости легких

! Объем как вдыхаемого, так и выдыхаемого воздуха может быть увеличен; даже при максимальном выдохе какая-то часть воздуха по-прежнему остается в легких.

Классификация дыхательных объемов. Объем отдельного вдоха при спокойном дыхании относительно мало зависит от величины общей вместимости легких для воздуха. К нормальному дыхательному объему могут быть добавлены резервные объемы как вдоха, так и выдоха. Но даже при самом глубоком выдохе невозможно удалить весь воздух из легких; определенный его остаточный объем всегда присутствует в альвеолах и проводящих дыхательных путях. Для количественного установления этих характеристик предлагается следующая классификация объемов, при этом объемы, представляющие собой сумму каких-то других, обозначаются как **емкости** (рис. 32.6):

- Дыхательный объем**: объем вдоха или выдоха у взрослого человека в состоянии покоя составляет примерно 0,5 л и возрастает при нагрузке.
- Резервный объем вдоха**: объем, который после нормального вдоха еще можно вдохнуть.

■ **Резервный объем выдоха**: объем, который после нормального выдоха еще можно выдохнуть.

■ **Остаточный объем**: объем, который после максимального выдоха еще остается в легких.

■ **Жизненная емкость легких**: максимальный объем, который можно выдохнуть после максимального вдоха (равен сумме дыхательного объема и резервных объемов вдоха и выдоха).

■ **Инспираторная емкость легких**: максимальный объем, который можно вдохнуть после максимального выдоха (равен сумме дыхательного объема и резервного объема вдоха).

■ **Функциональная остаточная емкость легких**: объем, который после нормального выдоха еще остается в легких (равен сумме резервного объема выдоха и остаточного объема).

■ **Общая емкость легких**: объем легких, который может быть достигнут при максимальном вдохе (равен сумме дыхательного объема, резервных объемов вдоха и выдоха, а также остаточного объема).

Среди всех этих величин большое практическое значение имеют наряду с дыхательным объемом только жизненная емкость легких и функциональная остаточная емкость легких.

Жизненная емкость легких

! Жизненная емкость легких отражает максимальный объем, до которого способны растянуться легкие, ее величина зависит от многочисленных индивидуальных черт.

Жизненная емкость легких. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) служит мерой способности легких и грудной клетки к растяжению. Даже при экстремальных требованиях к интенсивности дыхания максимально возможная вместимость легких никогда полностью не используется. Введение понятия «нормы» для такого параметра, как ЖЕЛ, едва ли уместно, так как он зависит от слишком многих факторов: возраста, половой принадлежности, размера тела, текущей занимаемой позы и степени натренированности организма (табл. 32.1).

Факторы, влияющие на жизненную емкость легких. Как показано на **рис. 32.7**, жизненная емкость легких убывает с возрастом. Это связано с утратой легкими эластичности и прогрессирующими нарушениями подвижности грудной клетки. Составление зависимости жизненной емкости легких от размера тела на основе обширных данных, полученных в результате антропометрических измерений многих молодых мужчин, приводит к следующему приближенному соотношению:

$$\text{ЖЕЛ(л)} = 7 \cdot [\text{рост (м)} - 1]. \quad (1)$$

Величина жизненной емкости легких у женщин демонстрирует похожую зависимость, однако

Таблица 32.1. Стандартные значения различных параметров функционирования легких по данным European Respiratory Society (По данным: Quanjer, 1993; Ulmer, 2001)

Параметр	Пол	
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ)	Мужчины	$6,103 \cdot P - 0,028 \cdot B - 4,654$ (л)
	Женщины	$4,664 \cdot P - 0,024 \cdot B - 3,284$ (л)
Остаточный объем (ОО)	Мужчины	$1,887 \cdot P + 0,028 \cdot B - 2,426$ (л)
	Женщины	$1,936 \cdot P + 0,024 \cdot B - 2,506$ (л)
Интроракальный объем газа (ИОГ) ≈ функциональной остаточной емкости (ФОЕ)	Мужчины	$6,98 \cdot P + 0,017 \cdot B - 1,734 \cdot BI - 7,511$ (л)
	Женщины	$3,456 \cdot P + 0,0034 \cdot B - 1,404 \cdot BI - 1,4$ (л)
Общая емкость легких (ОЕЛ)	Мужчины	$7,99 \cdot P - 7,08$ (л)
	Женщины	$6,6 \cdot P - 5,79$ (л)
Мгновенная емкость (МЕ)	Мужчины	$4,301 \cdot P - 0,029 \cdot B - 2,492$ (л)
	Женщины	$3,95 \cdot P - 0,025 \cdot B - 2,6$ (л)
Объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ ₁)	Мужчины	$-0,179 \cdot B + 87,21$ (%)
	Женщины	$-0,192 \cdot B + 89,3$ (%)
Пиковая объемная скорость выдоха (ПОС)	Мужчины	$6,14 \cdot P - 0,043 \cdot B + 0,15$ (л/с)
	Женщины	$5,5 \cdot P - 0,03 \cdot B - 1,11$ (л/с)
Резистанс (<i>R</i>)	$0,22 (0,05 - 0,29)/\text{кПа} \cdot \text{с}$	
Compliance легких (CL)	$3,067 - 0,0182 \cdot B$ (л/кПа)	

Обозначения: Р – рост в метрах, В – возраст в годах, BI – индекс Брука [= вес тела в килограммах/(рост в сантиметрах – 100)]

в большинстве случаев она меньше приблизительно на 10–20% (табл. 32.1). Принимаемая телом поза тоже имеет некоторое значение, так как жизненная емкость легких несколько больше в положении стоя, чем в положении лежа, ввиду того что в первом случае у легких уменьшается уровень наполненности кровью. Жизненная емкость легких чрезвычайно сильно зависит от степени натренированности организма; развивающие свою выносливость спортсмены имеют значительно большую жизненную емкость легких, чем нетренированные люди.

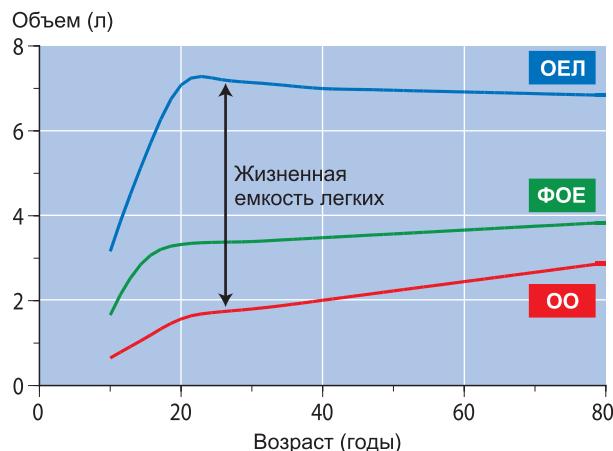


Рис. 32.7. Изменение величин дыхательных объемов с возрастом. Возрастная зависимость жизненной емкости легких, общей емкости легких (ОЕЛ), функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) и остаточного объема (ОО) у мужчин

Функциональная остаточная емкость легких

! Воздух, сохраняющийся в пределах функциональной остаточной емкости легких, служит для того, чтобы парциальное давление дыхательных газов в альвеолах как при вдохе, так и при выдохе оставалось примерно постоянным.

Функциональная остаточная емкость легких. Если бы свежий выдыхаемый воздух сразу попадал непосредственно в альвеолы без перемешивания с уже находившимся в легких воздухом, то относительные объемы дыхательных газов при каждом вдохе попаременно то возрастали, то убывали, что в итоге привело бы к колебаниям парциальных давлений газов в артериальной крови. Воздух, занимающий объем функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких, который неоднократно превышает объем выдыхаемого свежего воздуха в состоянии покоя, вследствие эффекта смешения служит залогом того, что будут происходить лишь незначительные колебания состава альвеолярного воздуха, носящие временный характер. **Физиологическая роль ФОЕ** заключается в выравнивании соотношения фракций O₂ и CO₂ в альвеолярном пространстве между состояниями в fazu vdoxa i fazu vydooxa.

Величина ФОЕ. Величина ФОЕ зависит от различных параметров. В среднем у молодых мужчин величина ФОЕ составляет 3 л, у пожилых мужчин – 3,4 л. У женщин величина ФОЕ меньше примерно на 10–20% (табл. 32.1).

Измерение легочных объемов

! Легочные объемы могут быть определены при помощи спирометрии или косвенных методов измерения, причем во время измерения должны учитываться значения параметров, характеризующих текущее состояние воздуха (атмосферное давление, температура, давление водяного пара).

Спирометрия. Спирометр — это прибор, с помощью которого определяют величину изменяющихся во времени объемов газа при постоянном давлении. Он представляет собой в большинстве случаев газометр с колоколом. При измерении в рот испытуемого вставляется шланг, связанный со спирометром.

Изменения объема при вдохе или выдохе приводят к соответствующим перемещениям колокола в аппарате, что может быть отражено на измерительной шкале или выводится на самописец (составляется **спирограмма**). Такая закрытая спирометрическая система позволяет определять дыхательные объемы.

Пневмотахография. В открытой спирометрической системе посредством **Пневмотахографов** вместо дыхательных объемов измеряют **силу потока воздуха (объемную скорость воздуха)** (рис. 32.8). График силы потока воздуха называют **Пневмотахограммой**. Исходя из кривой объемной скорости dV/dt искомые объемы V можно определить путем интегрирования, чаще всего подобные расчеты проводятся в пневмотахографах в электронном виде, так что, используя их наряду с пневмотахограм-

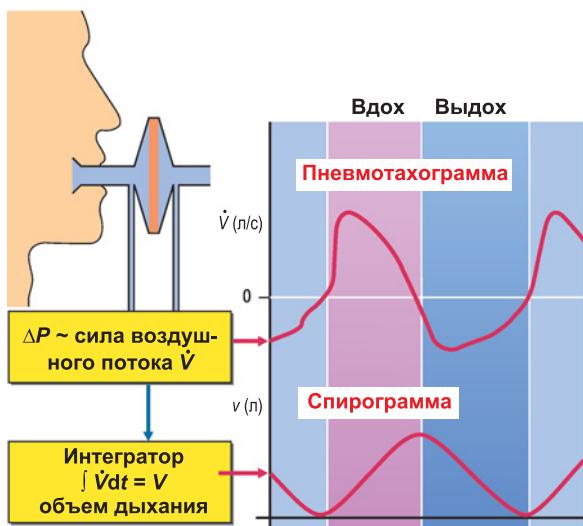


Рис. 32.8. Принцип работы пневмотахографа. Разница давлений по одну и другую сторону имеющей сопротивление перегородки, расположенной в выходящей из рта дыхательной трубке, пропорциональна силе потока воздуха \dot{V} (пневмотахограмма). Интегрирование \dot{V} по времени позволяет вычислить объемы вентиляции легких V (спирограмма)

мой, можно получить кривую непосредственно дыхательных объемов (спирограмму).

Измерение функциональной остаточной емкости легких. Так как ФОЕ представляет тот объем воздуха, который соответственно остается в легких в конце нормального выдоха, ее величина может быть установлена не спирометрическим, а только косвенным способом. В целом для этого подходят смешение инертного газа (гелия) с газами, находящимися в легких (метод смешения), или вытеснение из легких удерживаемого там азота за счет дыхания чистым кислородом (метод вытеснения). Искомый объем находят при помощи уравнения Клайперона–Менделеева и закона сохранения масс. Недостаток обоих методов заключается в том, что у пациентов, у которых различные участки легких вентилируются неравномерно, процесс смешения или вытеснения может продолжаться относительно долго. По этой причине вместо методов для определения функциональной остаточной емкости легких находящийся внутри грудной клетки объем газа измеряется с помощью плеизомографов (разд. 32.3, рис. 32.11).

■ Соотношения, позволяющие сделать поправку на различные условия, при которых проводятся измерения. При определении дыхательных объемов и емкостей легких с помощью спирометрии должны учитываться условия, при которых находится газ в легких или спирометре. Объем V данного количества газа зависит от текущей температуры T и воздействующего на него давления P , причем необходимо учесть еще парциальное давление водяного пара P_{H_2O} . Поэтому при определении объемов дополнительно должны указываться специфические условия, наличествующие в момент измерения. В физиологии дыхания различают следующие условия:

- **условия STPD** (от англ. *standart temperature, pressure, dry* — стандартные температура и давление, влажность): стандартные физические условия, при которых объем указывается для $T = 273$ К, $P = 760$ мм рт. ст. (101 кПа) и $P_{H_2O} = 0$ мм рт. ст. (сухой воздух);
- **условия BTPS** (от англ. *body temperature, pressure, saturated* — температура и давление тела, высокая влажность): в этом случае речь идет о преобладающих в легких условиях, таким образом, $T = 273 + 37 = 310$ К, P колеблется в зависимости от актуальных показаний давления барометра P_B и $P_{H_2O} = 47$ мм рт. ст. (6,25 кПа) (степень насыщенности воздуха водяными парами при 37 °C);
- **условия ATPS** (от англ. *ambient temperature, pressure, saturated* — температура и давление окружающей среды, высокая влажность): здесь учитывают актуальные измерительные условия вне тела (условия спирометра), т. е. определение объема происходит при комнатной температуре T_a , актуальных показаниях давления барометра P_B и текущей степени насыщенности воздуха водяными парами.

В табл. 32.1 перечислены условия, при которых измеряется объем. Следует учесть, что от общего давления в каждом случае необходимо отнимать давление водяного пара, для того чтобы при определении объемов получать давление «сухого» газа.

Для пересчета величины объема газа при условиях (1) в величину при условиях (2) из уравнения Клайперона–Менделеева выводится соотношение:

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{T_1}{T_2} \cdot \frac{P_2}{P_1}. \quad (2)$$

Таблица 32.2. Характеристика условий, при которых проводится измерение дыхательных объемов

Тип условий	T (К)	P (мм рт. ст.)
STPD	273	760
BTPS	310	$P_B - 47$
ATPS		$P_B - P_{H_2O}$

Используя сведения из табл. 32.2, эту общую формулу можно преобразовать применительно к каждому конкретному случаю. Например, если требуется пересчитать величину объема, указанного для условий, соответствующих условиям в легких (V_{BTPS}), в величину объема при стандартных условиях (V_{STPD}), то получим:

$$V_{STPD}/V_{BTPS} = 273/310 \cdot (P_B - 47)/760 = (P_B - 47)/863. \quad (3)$$

Влиянием изменения условий на величину получаемых объемов нельзя пренебречь. На это указывает следующий подсчет: при условиях BTPS интенсивность вентиляции альвеол при дыхании в состоянии покоя составляет примерно 5 л/мин. Исходя из (3) это значение при стандартных условиях STPD сокращается на 4,1 л/мин, если принять стандартную величину атмосферного давления над уровнем моря (P_B полагается равным 760 мм рт. ст.).

Мертвое пространство

■ Мертвым пространством называются все те участки дыхательных путей и находящегося внутри альвеол пространства, сквозь которые проходит ток воздуха, но в которых тем не менее не происходит никакого газообмена.

Анатомическое мертвое пространство. Объем проводящих дыхательных путей обозначается как **анатомическое мертвое пространство**. К нему относятся пространства внутри носовых проходов, ротовой полости, глотки, гортани, трахеи, бронхов и бронхиол. Объем мертвого пространства зависит от размера тела и принимаемой позы. Для сидящего испытуемого, как правило, считается, что величина мертвого пространства (в мл) соответствует его удвоенному весу (в кг). Объем мертвого пространства у взрослого человека составляет, таким образом, примерно 150 мл. При глубоком вдохе это значение увеличивается, так как при дополнительном расширении объема грудной клетки бронхи и бронхиолы также сильно растягиваются.

■ Измерение объема мертвого пространства. Выдыхаемый (экспираторный) объем воздуха (V_E) слагается из двух частей: одна часть выдыхаемого объема приходится на воздух, покидающий мертвое пространство (V_D), а другая — на покидающий альвеолярное пространство (V_{EA}):

$$V_E = V_D + V_{EA}. \quad (4)$$

Для того чтобы при анализе функционирования легких определить значение обеих составляющих выдыхаемого объема по отдельности, необходимо применять непрямые

методы измерения. При этом стоит исходить из соображения, что каждая из составляющих содержит свои количества выдыхаемых O_2 и CO_2 . Первая составляющая покидает мертвое пространство; в мертвом пространстве преобладают газовые фракции свежего воздуха (инспираторная фракция, F_i), попавшие сюда во время фазы последнего вдоха. Вторая составляющая покидает пространство альвеол, где преобладают фракции воздуха, уже прошедшего газообмен (F_A). Кроме того, следует учесть, что количество вещества газа можно представить в виде произведения его объема V на его фракцию F и тогда можно рассчитать соотношение этих количеств вещества:

$$\begin{aligned} \text{Количество выдыхаемого газа} &= \\ &= \text{количество из мертвого пространства} + \\ &\quad + \text{количество в альвеолах} \end{aligned} \quad (5)$$

$$V_E + F_E = V_D \cdot F_i + V_{EA} \cdot F_A.$$

Используя выражение для V_{EA} из (4), можно прийти к преобразованию:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{F_E - F_A}{F_i - F_A}. \quad (6)$$

Эта **формула Бора** распространяется на все дыхательные газы. Для CO_2 ее, однако, можно еще больше упростить, так как в этом случае F_i можно считать равной нулю:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{F_{ACO_2} - F_{E_{CO_2}}}{F_{ACO_2}}. \quad (7)$$

В результате благодаря уравнению (7) составляющая воздуха из мертвого пространства выдоха (V_D/V_E) уже может быть установлена, так как все фракции в правой стороне уравнения при газовом анализе могут быть определены опытным путем (некоторые трудности, касающиеся измерения альвеолярной фракции, см. в разд. 32.4).

Функциональное мертвое пространство. Под функциональным, или физиологическим, мертвым пространством подразумеваются все те участки дыхательной системы, в которых не протекает никакого газообмена. Функциональное мертвое пространство не тождественно анатомическому вследствие того, что вдобавок к проводящим дыхательным путям к нему причисляется также все пространство альвеол, которые вентилируются, но не кровоснабжаются. Такие альвеолы, в которых вопреки имеющемуся потоку в них воздуха газообмен невозможен, в легких здорового человека имеются лишь в незначительном количестве. Поэтому для здоровых людей величины объемов их анатомического и функционального мертвых пространств практически совпадают. Они могут иначе соотноситься друг с другом при определенных расстройствах функционирования легких, при которых не только интенсивность вентиляции, но и степень кровоснабжения имеют крайне неравномерное распределение между различными участками легких (разд. 32.5). При таких патологиях функциональное мертвое пространство может быть значительно обширнее анатомического мертвого пространства.

Объемная скорость дыхания

! Объемная скорость дыхания увеличивается при возросшей нагрузке; она представляет собой сумму количества попавшего в альвеолы воздуха (альвеолярная вентиляция) и количества воздуха, продувшегося сквозь функциональное мертвое пространство (вентиляция мертвого пространства) за единицу времени.

Объемная скорость дыхания. Объемная скорость дыхания, т. е. объем выдыхаемого или выдыхаемого воздуха в единицу времени, определяется в конечном счете как произведение **дыхательного объема** на **частоту дыхания**. Как правило, объем выдоха несколько меньше объема вдоха, так как CO_2 выделяется меньше, чем потребляется O_2 (респираторный коэффициент < 1 ; разд. 32.4). Поэтому стоит делать различие между объемными скоростями дыхания при инспирации и экспирации. Было условлено величину вентиляции рассчитывать по фазе выдоха, и поэтому она характеризуется индексом E . Для объемной скорости дыхания при экспирации:

$$\dot{V}_E = V_E \cdot f \quad (8)$$

(\dot{V}_E означает в данном случае «объем в единицу времени»; V_E — экспираторный дыхательный объем, f — частота дыхания).

Нормативные показатели объемной скорости дыхания. Частота дыхания взрослого человека в состоянии покоя в среднем равна 14 дыхательным циклам в минуту, однако по этому параметру могут наблюдаться существенные индивидуальные отклонения (от 10 до 18 дыхательных циклов в минуту). Повышенные частоты дыхания обнаруживаются у детей (20–30 в минуту), младенцев (30–40 в минуту) и новорожденных (40–50 в минуту). Для взрослых людей в состоянии покоя, исходя из уравнения (8), объемная скорость дыхания в итоге оказывается равной 7 л/мин, если считать дыхательный объем равным 0,5 л, а частоту дыхания равной 14 дыхательных циклов в минуту. Во время тяжелой физической работы объемная скорость дыхания возрастает в соответствии с повышением требований к потреблению O_2 , достигая величины 120 л/мин при экстремальных нагрузках.

■ Предел скорости дыхания. Объемная скорость дыхания при максимально форсированной гипервентиляции называется пределом скорости дыхания. Эта величина представляет диагностический интерес потому, что некоторые расстройства функционирования легких проявляют себя впервые только тогда, когда легким требуется работать на полную мощность. Измерение предела скорости дыхания при помощи спирометра возможно, если испытуемый переходит к форсированному дыханию с частотой 40–60 дыхательных циклов в минуту, вызывая гипервентиляцию. Продолжительность тестирования должна составлять только 10 с во избежание возникновения неблагоприятных последствий гипервентиляции (следует избегать возникновения алкалоза; разд. 35.3). Результат измерения тем не менее должен быть пересчитан на продолжительность времени в 1 мин. Конкретное дыхательное предельное значение (AGW) зависит от возраста, половой принадлежности, а также от массы тела. Для молодых людей оно лежит в диапазоне между 120 и 170 л/мин.

жительность тестирования должна составлять только 10 с во избежание возникновения неблагоприятных последствий гипервентиляции (следует избегать возникновения алкалоза; разд. 35.3). Результат измерения тем не менее должен быть пересчитан на продолжительность времени в 1 мин. Конкретное дыхательное предельное значение (AGW) зависит от возраста, половой принадлежности, а также от массы тела. Для молодых людей оно лежит в диапазоне между 120 и 170 л/мин.

Альвеолярная вентиляция и вентиляция мертвого пространства. Та объемная скорость дыхания, которая направлена на снабжение воздухом альвеол, называется **альвеолярной вентиляцией** (\dot{V}_A). Другая составляющая называется **вентиляцией мертвого пространства** (\dot{V}_D):

$$\dot{V}_E = \dot{V}_D + \dot{V}_A \quad (9)$$

Величина вентиляции представляет собой произведение соответствующего объема на частоту дыхания. При дыхании в состоянии покоя у взрослого человека дыхательный объем в 0,5 л складывается из составляющей из альвеолярного пространства в 0,35 л и составляющей из мертвого пространства в 0,15 л. При частоте дыхания, равной 14 дыхательным циклам в минуту, общая вентиляция составляет 7 л/мин, где на альвеолярную вентиляцию приходится 5 л/мин, а на вентиляцию мертвого пространства — 2 л/мин.

Зависимость альвеолярной вентиляции от глубины дыхания. Величина альвеолярной вентиляции служит маркером эффективности вентиляции легких. Кроме того, преимущественно она определяет, какие фракции дыхательных газов могут поддерживаться в альвеолярном пространстве. Временной дыхательный объем крайне мало позволяет судить об эффективности вентиляции легких. Например, если рассмотреть его нормальное значение $\dot{V}_E = 7$ л/мин при маленьком дыхательном объеме и учащенном дыхании ($V_E = 0,2$ л и $f = 35$ дыхательных циклов в минуту), то почти все перемещение потоков воздуха будет ограничено мертвым пространством, в то время как альвеолярного пространства свежий воздух едва ли будет достигать. Такая форма дыхания, наблюданная иногда при **шоке кровообращения**, весьма опасна для организма. Так как абсолютная величина объема мертвого пространства фиксированна, каждый более глубокий вдох ведет к повышению альвеолярной вентиляции. С другой стороны, неестественное увеличение объема мертвого пространства может побуждать пациента дышать более глубоко.

32.2. Эмфизема легких

Патология. Эмфиземой, или гипервоздушностью, легких называется чрезмерное наполнение легких воздухом. Наиболее распространены виды связанных

с этим расстройством, при которых речь идет не о пассивном перерастяжении, а о разрушении легочных тканей из-за протеолитических процессов. Обычно в легочной ткани существует равновесие между активностями протеаз и ингибирующих их молекул (антипротеаз), к которым относятся **α_1 -антитрипсин** и **α_2 -макроглобулин**. При частом развитии бактериальных инфекций или вдыхании вредных газов (например, дыма табака, парфюма) протеолитическая активность начинает преобладать. В частности, из нейтрофильных гранулоцитов и альвеолярных макрофагов начинает высвобождаться больше **эластаза**. Это ведет к необратимому повреждению в легких эластичных волокон и тканей, выполняющих альвеолы, причем процессами деградации оказываются затронуты и капилляры. У чуть менее 1% обследованных пациентов основанием для такой патологии служит генетически обусловленный **недостаток α_1 -антитрипсина**. Тяжелая форма эмфиземы легких у них проявляется уже в молодости.

Симптомы. Эмфизема легких характеризуется избыточным наполнением легких воздухом, в результате чего расширение грудной клетки становится внешне заметно даже в состоянии покоя. Несмотря на подобное увеличение объема воздуха, находящегося в легких, происходящее повреждение внутренней структуры легких приводит к снижению интенсивности газообмена из-за сокращения имеющейся площади поверхности для диффузии. Наряду с этим недостающая эластичность маленьких бронхов приводит к тому, что при выдохе аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (разд. 32.3) значительно увеличивается. Следствием этого является наблюдающаяся у пациентов с эмфиземой **релаксационная обструкция**, которая затрудняет экспирацию, особенно при форсируемом выдохе (слабость легких).

Коротко

Дыхательные объемы и емкости легких

Важные величины легочных объемов и емкостей:

- **дыхательный объем** при дыхании в состоянии покоя у взрослого человека составляет примерно 0,5 л (но по мере необходимости может меняться);
- **жизненная емкость легких** служит показателем способности легких и грудной клетки к растяжению (эта величина зависит от возраста, половой принадлежности, размера тела, принимаемой позы и степени натренированности организма);
- воздух, остающийся в пространстве **функциональной остаточной емкости легких** (ФОЕ), служит для выравнивания соотношения фракций дыхательных газов в пространстве внутри альвеол между состояниями в fazu вдоха и fazu выдоха.

Измерение легочных объемов

Дыхательные объемы могут быть определены различными методами:

- в закрытой системе при помощи спирометра;
- в открытой системе при помощи пневматографа, который измеряет силу потока воздуха.

Функциональная остаточная емкость легких изменяется

- методом смешения воздуха в легких с гелием или методом вытеснения из легких азота;
- при помощи плеизомографа.

При определении легочных объемов необходимо учитывать условия, в которых проводилось их измерение.

Величину объема, полученную для условий, соответствующих условиям в легких (BTPS) или в окружающей среде (ATPS), можно пересчитать, опираясь на уравнение Клайперона–Менделеева, в величину данного объема при стандартных условиях (STPD).

Мертвое пространство

Мертвым пространством называются те участки легкого, которые хотя и вентилируются, но не принимают участия в газообмене. Следует делать различие между:

- **анатомическим мертвым пространством**, охватывающим проводящие дыхательные пути, объем которого у взрослого человека составляет примерно 150 мл;
- **функциональным мертвым пространством**, к которому помимо объема дыхательных путей причисляется также пространство тех альвеол, которые не кровоснабжаются. При наличии расстройств функционирования легких функциональное мертвое пространство может по объему значительно превышать анатомическое мертвое помещение.

Временные дыхательные объемы

Временной дыхательный объем, произведение дыхательного объема и частоты дыхания, составляет у взрослого человека в состоянии покоя примерно 7 л/мин, но при усиленной физической нагрузке может подниматься до 120 л/мин. Эта величина складывается из:

- альвеолярной вентиляции, которая при дыхании в состоянии покоя составляет, например, 5 л/мин;
- вентиляции мертвого пространства (примерно 2 л/мин).

При одном и том же дыхательном объеме прежде всего углубленное дыхание (а не повышение частоты дыхания) ведет к лучшему снабжению альвеол воздухом.

32.3. Механика дыхания

Эластичное сопротивление дыхательного аппарата

! В основе эластичного сжатия легких лежит стремление уменьшить свой объем; при вдохе, для того чтобы легкие и грудная клетка растягивались, эластичное сопротивление дыхательных путей должно быть преодолено.

Понятие «механика дыхания» традиционно употребляется в одном очень специальном смысле. Под этим понимаются анализ и отображение взаимосвязи давления и объема и взаимосвязи давления и скорости воздушного потока в течение цикла дыхания. Установление этих взаимосвязей является ключевым для определения аэродинамического сопротивления дыхательной системы и изменений его значения в случае развития патологий. По этой причине характеристики механики дыхания имеют значение также для диагностики расстройств функционирования легких.

Эластичное сжатие легких. Поверхность легких вследствие растяжения ее эластичных паренхимных элементов и имеющегося поверхностного натяжения в альвеолах (разд. 32.1) имеет определенное **натяжение** (рис. 32.9). Ввиду этого у легких присутствует стремление к уменьшению своего объема. Спадение (ослабление) легких предотвращается за счет того, что между легочными тканями и грудной клеткой существует некоторый свободный от воздуха объем (плевральная щель). Из-за силы адгезии, действующей на имеющуюся в плевральной щели жидкость, легкие следуют непосредственно за каждым движением грудной клетки. В то же время это оставляющее некоторый зазор для скольжения пространство все же позволяет легочной ткани и грудной клетке перемещаться друг относительно друга сравнительно свободно.

Благодаря эластичному натяжению легких при дыхании в состоянии покоя усилия затрачиваться только на совершение вдоха. Выдох происходит на основе сжатия легких и действия силы тяжести на грудную клетку абсолютно пассивно. Из стремления легких к сжатию следует, что в жид-

кости, заполняющей щели между обоями листками плевры, преобладает **субатмосферное давление**. Если в интерплевральную щель поместить связанный с манометром канюль, это давление можно измерить. Разница давлений между интерплевральной щелью и внешним пространством более коротко обозначается как **плевральное давление**. При дыхании в состоянии покоя эта разница давления имеет значение в конце фазы выдоха примерно на 5 см водн. ст. (0,5 кПа), а в конце фазы вдоха — примерно на 8 см водн. ст. (0,8 кПа) ниже атмосферного давления, потому интраплевральное давление считается «негативным», т. е. отрицательным (см. 32.3).

■■■ **Измерение изменений интраплеврального давления.** Так как при непосредственном измерении интраплеврального давления (рис. 32.10) существует опасность повредить легкое, при работе с пациентами, как правило, обращаются к менее рискованным, косвенным методам измерения. Вместо изменений давления в интраплевральной щели определяют **изменения давления в пищеводе**. Обе величины приблизительно соответствуют друг другу, так как передняя стенка пищевода упирается в легкие, а задняя стенка лежит в пределах грудной клетки, и даже слабые колебания давления в нем беспрепятственно сообщаются легким. На практике это осуществляется путем того, что испытуемому вставляется тонкий катетер с закрепленным на конце баллоном длиной 10 см, в который вводится специальная трубка. Когда баллон попадает в тот участок пищевода, который располагается внутри грудной клетки, он позволяет при помощи присоединенного к нему манометра с достаточной точностью регистрировать обусловленные дыханием изменения интраплеврального давления.

Интраплевральное давление у новорожденных. Степень растяжения легких у новорожденных детей отличается от такого у взрослых людей. Через несколько минут после первого вздоха интраплевральное давление в конце фазы вдоха устанавливается на уровне -10 см водн. ст. (-1 кПа). В конце фазы выдоха тем не менее разница давлений между интерплевральной щелью и внешним пространством близка к нулю, так что при открытии грудной полости легкие не спадаются. Состояние более сильного растяжения легких в конце фазы выдоха формируется лишь постепенно.

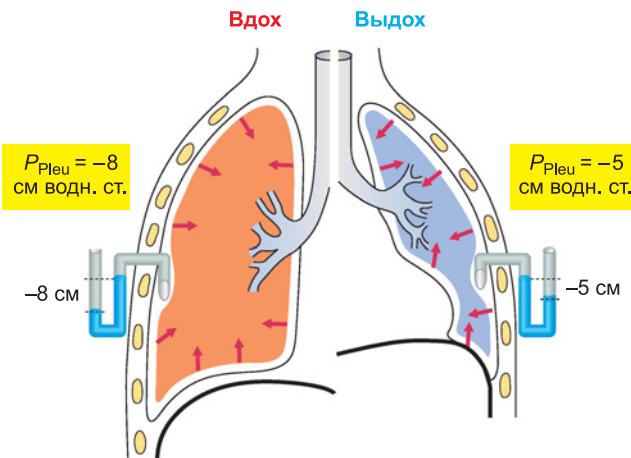


Рис. 32.9. Интраплевральное давление. Действие силы эластичного натяжения легких (направление вектора силы показано красными стрелками) приводит к негативному значению давления в интерплевральной полости по отношению к давлению во внешнем пространстве, что может подтверждаться присоединенным манометром

32.3. Пневмоторакс

Пневмоторакс. Тесный контакт между поверхностью легких и внутренними стенками грудной клетки обеспечивается лишь до тех пор, пока интерплевральная щель остается закрытой и лишенной воздуха. Однако если вследствие повреждения стенок грудной клетки или поверхности легких воздух начинает проникать в интерплевральную щель, легкие спадаются, т. е. сжимаются под действием направленной внутрь силы их натяжения. Подобное заполнение пространства между листками плевры называют пневмотораксом. После своего спадения легкие теряют контакт со стенками грудной клетки,

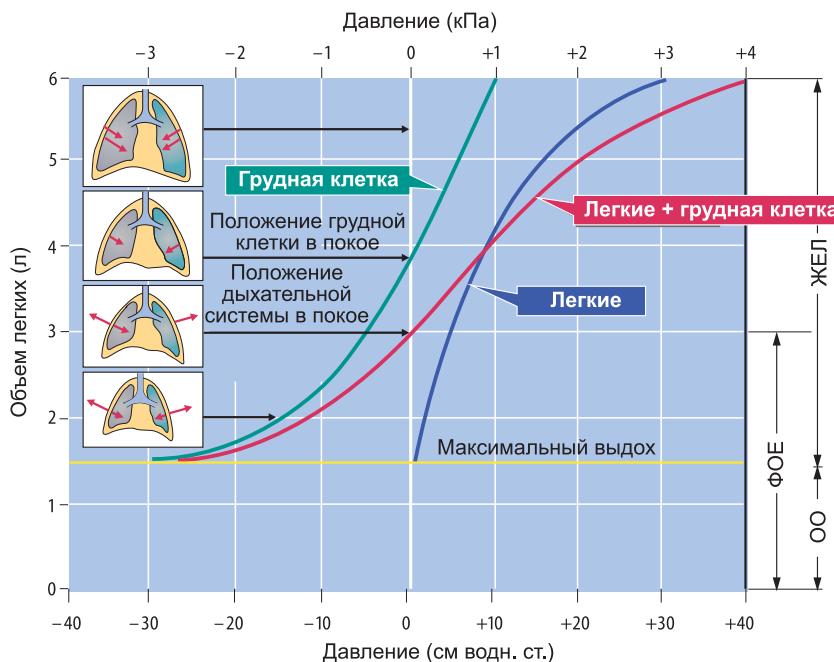


Рис. 32.10. Кривые растяжения покоя для всего дыхательного аппарата (показано **красным**), для легких (показано **синим**) и для грудной клетки (показано **зеленым**). Соотношение величин давления и объема представлено для пассивных изменений объема легких при расслабленной дыхательной мускулатуре. На схеме показано воздействие силы эластичности при различных величинах поверхности легких и объема грудной клетки

из-за чего могут следовать за ее дыхательными движениями не в полной мере или больше не могут следовать за ними вовсе, так что осуществление их эффективной вентиляции становится возможным лишь в ограниченной степени. Когда пневмоторакс затрагивает только одну сторону тела, кровь может в достаточной степени снабжаться кислородом за счет работы легкого на другой его стороне при условии, что тело находится в состоянии покоя.

Вентиляционный пневмоторакс. Угрожающее для жизни состояние наступает, если из-за низкого давления воздух при вдохе через место повреждения проникает в плевральную щель, но не выдувается оттуда при выдохе обратно. Это приводит к тому, что при каждом вдохе объем воздуха в плевральной щели увеличивается, все более смещая располагающиеся в грудной клетке органы к неповрежденной стороне. Такая клиническая картина называется вентиляционным пневмотораксом. В дальнейшем происходит радикальное сокращение доступной для газообмена поверхности легких и пережатие крупных кровеносных сосудов в грудной полости.

Измерение статической взаимосвязи давления с объемом. Сила сокращения дыхательной мускулатуры должна при осуществлении вентиляции преодолевать эластичное и вязкое сопротивления. При очень медленном дыхании влияние вязкого сопротивления (см. ниже) незначительно, соответственно в этом случае отношение между легочным объемом и воздействующим на него давлением почти исчерпывающе определяется эластическими свойствами легких и грудной клетки. Для того чтобы измерить такое «статическое» отношение, необходимо исключить работу дыхательной мускулатуры, учитывая при этом работу только сил эластичного натяжения. К тому же требуется, чтобы соответствующим образом подготовленный испытуемый за короткий срок расслабил свою дыхательную мускулатуру, или нужно вызывать ее ослабление за счет прибегания к искусственной релаксации мышц, в то время как вентиляция легких поддерживается за счет аппарата искусственного дыхания. Кривая, отражающая зависимость при статических условиях объемов легких от сопоставляемых им давлений, называется кривой растяжения покоя или кривой релаксации.

Кривые растяжения покоя. Кривую растяжения покоя всей вентилируемой системы, т. е. и легких, и грудной клетки в совокупности, можно построить путем измерения при расслабленной мускулатуре разницы между альвеолярным и атмосферным давлениями после вдохания испытуемым определенного объема воздуха. Разница

Измерение эластичного сопротивления дыхательного аппарата

! Динамика эластичного растяжения легких и грудной клетки описывается кривыми растяжения покоя; объем легких при этом представляется как функция от разницы трансмурального давления.

давлений будет обозначать **интрапульмональное давление** P_{Pul} . Таким образом можно определять значения интрапульмонального давления для различных вдыхаемых и выдыхаемых объемов. Похожая ситуация наблюдается, когда измеряют давление в ротовой полости, для того чтобы настроить величину необходимого вызывающего растяжение давления, которое создает аппарат искусственного дыхания для вентиляции определенным объемом воздуха (например, 0,5 л) легких пациентов, находящихся под наркозом с релаксированной дыхательной мускулатурой. Результат измерений такого рода показан на рис. 32.10 (*красная кривая*). Кривые растяжения покоя для легких и для грудной клетки имеют S-образный вид, который в области, соответствующей нормальной подвижности дыхательного аппарата, вполне может быть аппроксимирован к линейной зависимости. В этой области значение аэродинамического сопротивления против вентиляции при дыхательных движениях можно приближенно считать постоянным.

Эластичное растяжение грудной клетки. Мерой эластичного растяжения грудной клетки служит разница между давлениями в интраплевральной щели и внешним пространством, т. е. **интраплевральное давление** P_{Pleu} . Если согласно описанным выше методам своевременно регистрировать интраплевральное давление (или давление в пищеводе; см. выше), можно, соединяя точки, обозначающие соответствующие объемы, построить кривую только для растяжения грудной клетки. Как представлено на рис. 32.10, крутизна этой кривой (*показано зеленым*) возрастает вместе с величиной объема легких.

Эластичное растяжение легких. Наконец, степень эластичного растяжения легких зависит от разницы между интрапульмональным и интраплевральным давлениями: $P_{\text{Pul}} - P_{\text{Pleu}}$. Соотношение между величинами объема легких и разницы $P_{\text{Pul}} - P_{\text{Pleu}}$ позволяет построить кривую растяжения покоя только для легких и характеризует динамику их эластичного растяжения. Крутизна этой кривой (*показана синим*) падает с возрастанием величины объема легких.

■■■ Три кривые на рис. 32.10 показывают, как влияют силы эластичности при различной степени наполненности легких. Вся вентилируемая система находится в смысле эластичности в положении покоя ($P_{\text{Pul}} = 0$), если в конце нормального выдоха объем воздуха в легких опускается до функциональной остаточной емкости ФОЕ (разд. 32.2). В этом случае тенденция грудной клетки к расширению и стремление легких к сжатию находятся в равновесии. При увеличении объема в ходе инспирации направленные внутрь силы эластичного натяжения легких усиливаются, а силы, растягивающие грудную клетку в стороны, ослабевают. При возрастании объема приблизительно до 55% от жизненной емкости легких грудная клетка достигает своего положения покоя ($P_{\text{Pleu}} = 0$), так что дальнейший прирост объема приводит к изменению направления вектора действующих на нее сил.

Compliance легкого и грудной клетки

! Значение compliance можно получить из соотношения изменения величины объема и изменения величины соответствующей трансмуральной разности давлений.

Compliance (название термина часто не транскрибируется во избежание путаницы с понятием комплаенса в финансовой сфере). Мерой способности к собственному растяжению для дыхательного аппарата в целом или любой из его частей по отдельности служит крутизна соответствующих кривых растяжения покоя, которая называется коэффициентом растяжения или **compliance**. Значения compliance для различных случаев определяются как:

Compliance грудной клетки и легкого:

$$C_{\text{Th+L}} = \Delta V / \Delta P_{\text{Pul}}. \quad (10)$$

Compliance грудной клетки:

$$C_{\text{Th}} = \Delta V / P_{\text{Pleu}}. \quad (11)$$

Compliance легкого:

$$C_{\text{L}} = \Delta V / \Delta (P_{\text{Pul}} - P_{\text{Pleu}}). \quad (12)$$

Для этих трех уравнений справедливо соотношение:

$$1/C_{\text{Th+L}} = 1/C_{\text{Th}} + 1/C_{\text{L}}. \quad (13)$$

Так как compliance является величиной, обратной эластичному сопротивлению, из уравнения (13) следует, что эластичное сопротивление всего дыхательного аппарата слагается из сопротивления грудной клетки и сопротивления легких.

Как показано на рис. 32.10, кривая растяжения покоя вентилируемой системы (легкие + грудная клетка) в области нормальной **подвижности дыхательного аппарата** имеет **наибольшую крутизну** и, таким образом, наибольшую compliance. В этой области для взрослого человека можно получить следующие значения compliance:

$$C_{\text{Th+L}} = 0,1 \text{ л/см водн. ст.} = 1 \text{ л/кПа};$$

$$C_{\text{Th}} = 0,2 \text{ л/см водн. ст.} = 2 \text{ л/кПа};$$

$$C_{\text{L}} = 0,2 \text{ л/см водн. ст.} = 2 \text{ л/кПа}.$$

Уменьшение этих значений свидетельствует о развитии расстройств, ограничивающих вентиляцию легких (см. 32.5).

■■■ **Измерение compliance легких.** Измерение значения compliance из-за необходимости исключать влияние работы

дыхательной мускулатуры сопряжено с известными трудностями. Поэтому при измерении C_L нередко можно прибегнуть к более простому способу: если после вдохания определенного объема воздуха зафиксировать напряжением дыхательной мускулатуры положение грудной клетки и оставить открытой голосовую щель, давление в альвеолах будет соответствовать атмосферному. В этом случае $P_{\text{Pul}} = 0$, и на основе уравнения (12) получаем формулу:

$$C_L = \Delta V / P_{\text{Pleu}}. \quad (14)$$

При использовании этого метода изменения объема согласуются с изменениями интраплеврального давления (которые проще всего установить, измеряя давление в пищеводе) и исходя из уравнения (14) compliance можно найти как частное обоих этих дифференциалов. Значение compliance, определенное таким способом, зависит не только от эластических качеств легких, но и от соответствующего объема легких. Чем меньше исходный объем, тем более незначительная разница в величине объема может быть получена при прочих равных условиях. У детей возрастом 9–12 лет значение compliance в 2–3 раза меньше, чем у взрослых. Для оценки compliance в диагностических целях необходимо уточнять величину исходного объема, который, как правило, представляет собой функциональную остаточную емкость (ФОЕ). Определенная таким образом величина называется **специфической compliance**.

Вязкое сопротивление дыхательного аппарата

! Вязкое сопротивление дыхательного аппарата требуется преодолевать как при вдохе, так и при выдохе.

Вязкое (неэластичное) сопротивление дыхательного аппарата складывается из следующих составляющих:

- **сопротивления потоку воздуха** в проводящих дыхательных путях;
- **неэластичного сопротивления тканей**;
- **инерционного сопротивления**, которое, впрочем, настолько мало, что им можно пренебречь.

Сопротивление потоку воздуха. Поток дыхательных газов, проходящий через дыхательные пути при вдохе и выдохе, влияет на разницу между соответствующими значениями давления в альвеолах и во внешнем пространстве. Разница между внутриальвеолярным давлением и давлением во внешнем пространстве производит «движущую силу» для перемещения воздушных масс. Поток воздуха в дыхательных путях преимущественно ламинарного типа. Однако в местах разветвления бронхов и — в патологических случаях — в любых местах их сужения может все же происходить образование вихрей (явление **турбулентности**). Ламинарный поток воздуха подчиняется **закону Хагена–Пуазейля**. В соответствии с ним объемная скорость потока \dot{V} пропорциональна «движущей» разнице давлений ΔP , т. е. интрапульмональному давлению P_{Pul} . Таким образом, для потока воздуха в дыхательных путях справедливо соотношение:

$$\dot{V} = \Delta P / R = P_{\text{Pul}} / R. \quad (15)$$

R обозначает **сопротивление потоку**, которое по закону Хагена–Пуазейля зависит от поперечного сечения и длины трубы, по которому он течет, а также от вязкости в центре потока. Хотя отдельные участки потока, в которых присутствует турбулентность, описываются другими закономерностями, используя уравнение (15), допустимо рассчитывать обобщенное сопротивление для потока воздуха при дыхании в целом:

$$\dot{V} = \Delta P / R = P_{\text{Pul}} / R. \quad (16)$$

R традиционно называется **сопротивлением дыхательных путей** или **резистансом**. Чтобы устанавливать его величину, нужно одновременно измерить разницу между давлениями в ротовой полости и в альвеолах (в см водн. ст. или в кПа) и скорость потока воздуха (в л/с) (рис. 32.12). При дыхании в состоянии покоя величина резистанса в ротовой полости в норме достигает примерно 2 см водн. ст. / л · с (0,2 кПа/л · с). Нормальное значение сопротивления дыхательных путей подсчитывается главным образом по скорости потока воздуха в трахее и крупных бронхах, где оно максимально, так как на уровне маленьких бронхов и бронхиол величина их суммарного поперечного сечения резко возрастает, что ведет к сильному падению величины сопротивления (рис. 32.5).

Сопротивление тканей. Наряду с сопротивлением дыхательных путей при вдохе и выдохе должен быть преодолен и второй род вязкого сопротивления, а именно вызываемый трением тканей в грудной и брюшной полостях и возникающей их неэластичной деформации. Значение этого сопротивления сравнительно мало. До 90% вязкого сопротивления приходится на обычное сопротивление потоку воздуха в дыхательных путях и только 10% вызывается трением тканей.

■■■ Общая пletизмография. Определение сопротивления требует измерения текущего значения интрапульмонального давления. Для этого обращаются к непрямому методу измерения при помощи пletизмографа (рис. 32.11А). Пletизмограф располагается внутри непроницаемой для воздуха герметичной камеры, напоминающей телефонную будку, в которой имеется удобное сидячее место для испытуемого. Испытуемый дышит воздухом через помещенную в рот заслонку, к которой подключают сенсор давления и собственно пletизмограф (рис. 32.8). В первую очередь определяют **объем воздуха в грудной полости**, который проверяется на предмет соответствия какому-либо нормативному значению объема легких в конце фазы выдоха у здорового человека, например показателю функциональной остаточной емкости легких (разд. 32.2). Для этого в конце фазы выдоха помещенная в рот заслонка на краткое время перекрывается, так что пространство в легких оказывается отделенным от помещения камеры. При усилии испытуемого вдохнуть одновременно изменяют изменения давления в ротовой полости и давления в камере. После калибровки с помощью метрического насоса из этих показателей давления P рассчитывают объем

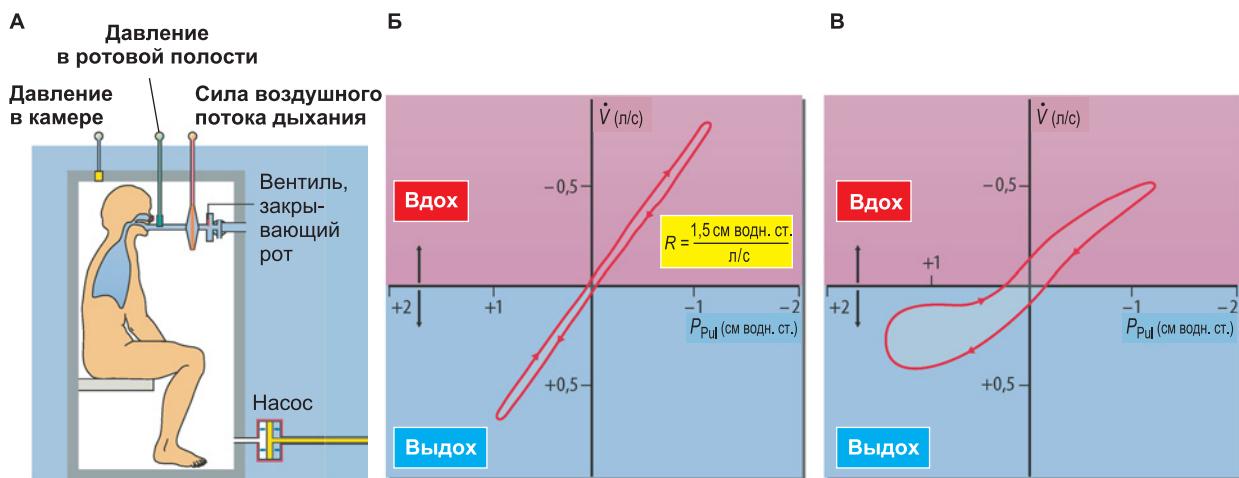


Рис. 32.11. Измерение сопротивления. А. Плетизмограф (упрощенная схема). Б. Регистрируемая кривая легочного сопротивления для здорового человека ($R = 1,5 \text{ см водн. ст.} / \text{л} \cdot \text{с}$). Скорость потока воздуха V измеряют при помощи пневматографа, интрапульмональное давление P_{pul} определяют (после калибровки) косвенно, исходя из изменения давления в камере плетизмографа. В. Вид аналогичной кривой для пациента с обструктивным расстройством вентиляции легких (с повышенным значением сопротивления)

воздуха в грудной полости, так как произведение $P \cdot V$ является константой.

Для определения величины сопротивления испытуемому снова предоставляется возможность свободно дышать. Из-за наличия самого сопротивления дыхательных путей изменения интрапульмонального объема происходят относительно движений грудной клетки с некоторым запаздыванием, вследствие чего давление в легких изменяется. Давление в камере, в которую заключен плетизмограф, пропорционально с точностью до константы изменяется в противоположную сторону. Соответствующее интрапульмональное давление P_{pul} , таким образом, оказывается возможным определять путем измерения давления в камере. Одновременно плетизмограф регистрирует скорость потока воздуха. Обе величины могут непрерывно передаваться на двухкоординатный самописец (рис. 32.11Б). Из частного от интрапульмонального давления и скорости потока воздуха (что представляет собой величину, обратную крутизне наклона кривой) и находится по соотношению (16) искомое значение резистанса.

Изменение значений давления и объема в ходе дыхательного цикла

! В ходе дыхательного цикла соотношение между величинами объема и давления зависит от эластичного и вязкого сопротивлений дыхательного аппарата.

Изменение значений интраплеврального и интрапульмонального давления. В продолжение дыхательного цикла как интраплевральное, так и интрапульмональное давления изменяются закономерным образом. Целесообразно в первую очередь рассмотреть изменение значений давления при очень медленном дыхании, так как условия при этом будут близки к стационарным. В данном случае вязким сопротивлением дыхательного аппарата допустимо пренебречь. Тогда можно счи-

тать, что на плевральную щель действует только сила эластичного натяжения легких и производит здесь «негативное» давление. Во время вдоха значения интраплеврального давления P_{Pleu} уходят дальше в отрицательную область, а во время выдоха приближаются к нулю. Эти колебания давления схематично представлены на **рис. 32.12** (показано темно-зеленым) и обозначены как «статические». Давление в альвеолах в течение всего цикла дыхания примерно соответствует давлению во внешнем пространстве, если голосовая щель приоткрыта; интрапульмональное давление P_{pul} при этом остается равным 0.

При учащенном (динамичном) дыхании, напротив, расширение грудной клетки ведет к понижению альвеолярного давления относительно давления во внешнем пространстве. Это, в частности, обусловлено тем, что воздух вследствие вязкого сопротивления дыхательных путей не может достаточно быстро заполнить альвеолы. При дыхании в состоянии покоя в течение вдоха интрапульмональное давление опускается примерно до $-1 \text{ см водн. ст.} (-0,1 \text{ кПа})$; наоборот, в течение выдоха из-за уменьшения грудной клетки оно кратковременно поднимается примерно до $+1 \text{ см водн. ст.} (+0,1 \text{ кПа})$ (рис. 32.12, темно-красная кривая). Колебания интрапульмонального давления воздействуют и на плевральную щель и дополнительно влияют на динамику значений интраплеврального давления (рис. 32.12, синие стрелки). Таким образом, изменения интраплеврального давления в ходе дыхательного цикла зависят от движений грудной клетки, силы эластичного натяжения легких и сопротивления воздушному потоку в дыхательных путях.

Работа, совершаемая дыхательным аппаратом

! Отображение дыхательных объемов в зависимости от значений интраплеврального давления демонстрирует влияние эластичного и вязкого сопротивлений на величину работы, совершаемой дыхательным аппаратом.

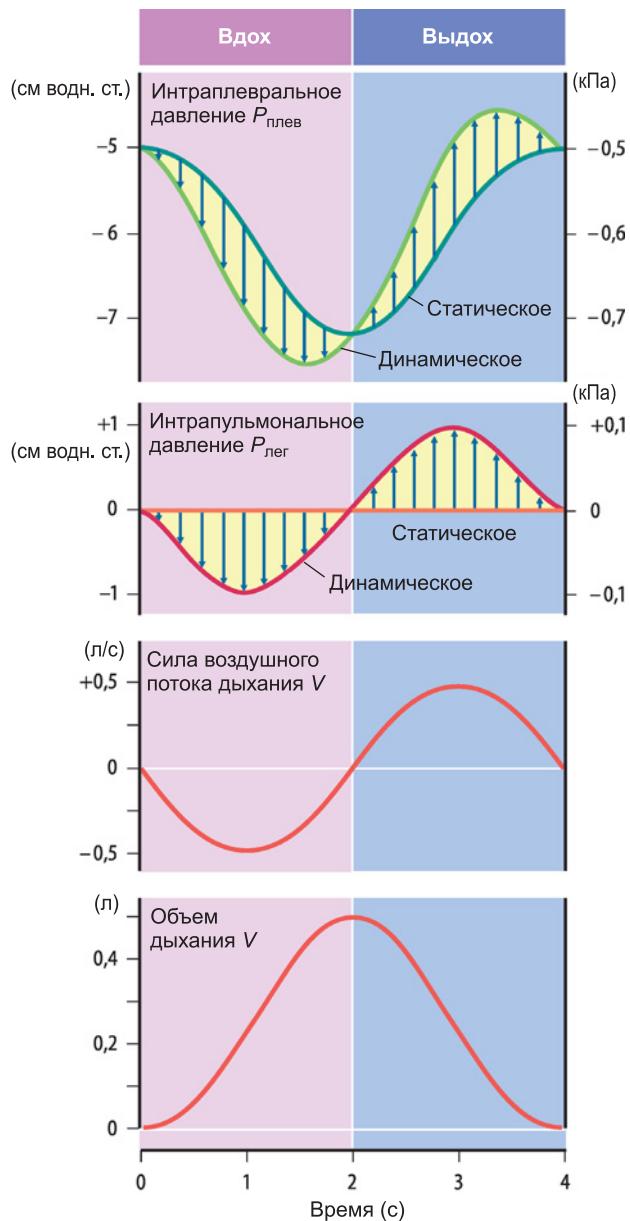


Рис. 32.12. Колебания давления, сопровождающие дыхательные движения (показано схематично). Временные изменения интраплеврального давления $P_{\text{плев}}$, интрапульмонального давления $P_{\text{лег}}$, объемной скорости потока воздуха \dot{V} и дыхательного объема V в ходе дыхательного цикла. Как «статические» обозначены те колебания значений давления, которые происходят, если в процессе дыхания приходится преодолевать только эластичное сопротивление дыхательного аппарата. Вследствие имеющегося вязкого сопротивления $P_{\text{плев}}$ и $P_{\text{лег}}$ при инспирации доходят до отрицательных значений, а при экспирации возвращаются в область положительных значений (синие стрелки)

тивлений на величину работы, совершаемой дыхательным аппаратом.

Диаграмма давление–объем. Установление соотношения между величинами давления и объема в ходе цикла дыхания позволяет представить их в виде зависимости дыхательных объемов от соответствующих значений интраплеврального давления (диаграмма давление–объем; **рис. 32.13**).

Дыхательная петля. В случае если при вдохе существует необходимость преодолевать только **эластичное сопротивление**, каждое изменение величины объема легких должно непосредственно приводить к соответствующим примерно пропорциональным изменениям значений интраплеврального давления. На диаграмме давление–объем представлена именно такая зависимость (рис. 32.13А). При выдохе направление изменений имеет обратный характер.

Однако из-за того, что в процессе дыхания необходимо преодолевать и **вязкое сопротивление дыхательного аппарата**, во время вдоха получаемая кривая прогибается вниз (рис. 32.13Б). Для достижения тех же определенных объемов воздуха в легких требуется, следовательно, немногим большее понижение интраплеврального давления, чем в случае прямой зависимости. Только в конце фазы вдоха (в пункте В) кривая инспирации достигает той точки, где никакое движение уже не происходит и ра-

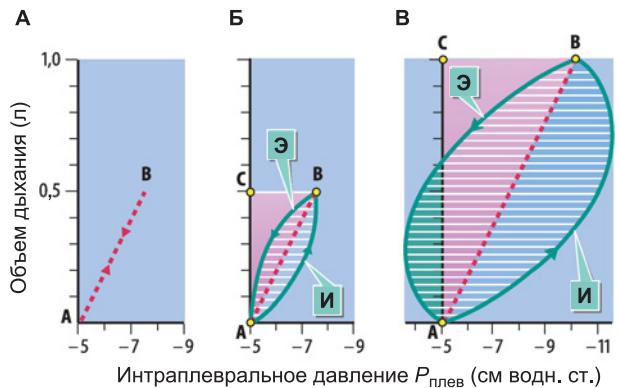


Рис. 32.13. Дыхательный цикл в диаграммах давление–объем. **А.** Гипотетический процесс дыхания, сопровождающийся необходимостью преодоления исключительно эластичного сопротивления. **Б.** Нормальное дыхание в состоянии покоя. **В.** Более глубокое и учащенное дыхание; И — инспирация; Э — экспирация. Компоненты совершаемой дыхательным аппаратом работы обозначены как различные площади: площадь **красного цвета** — работа в процессе вдоха по преодолению эластичного сопротивления; площадь с **горизонтальной штриховкой** — работа по преодолению вязкого сопротивления как при вдохе, так и при выдохе; **зеленая площадь** — та часть работы при выдохе, которая совершается экспираторной дыхательной мускулатурой

ботают силы только эластичного натяжения. Кризис экспирации вследствие вязкого сопротивления оказывается выгнутой в противоположную сторону и достигает в конце фазы выдоха снова исходного пункта А. Представленный характер кривых диаграмм динамики параметров давления и объема иногда также называют **дыхательной петлей**.

Диаграмма давление–объем при форсированном дыхании. В то время как на рис. 32.13Б представлена дыхательная петля для процесса дыхания в состоянии покоя, на рис. 32.13В приведена соответствующая кривая для более глубокого и учащенного дыхания. Если дыхание более глубокое, то вдыхаемый объем может удвоиться, а из-за его ускорения кривые инспирации и экспирации будут иметь более сильно выраженный прогиб. Более выраженный характер прогиба возникает из-за того, что поток воздуха не успевает компенсировать еще более быстрых изменений давления в альвеолах. При высокой частоте дыхания вязкое сопротивление дыхательных путей действует сильнее, чем при спокойном дыхании.

Совершаемая дыхательным аппаратом работа. Величина физической работы, совершаемой при преодолении эластичного и вязкого сопротивлений, высчитывается из произведения значений давления и объема. Поскольку в процессе совершения работы величина давления изменяется, простое произведение лучше заменить **интегралом** $\int PdV$. Преимущество использования диаграммы давление–объем состоит в том, что на ней значение этого интеграла, соответствующее работе, может быть показано как площадь под кривой.

32.4. Бронхиальная астма

Симптомы. При бронхиальной астме, которая является одним из самых распространенных заболеваний легких в Средней Европе, воспалительное поражение дыхательных путей сопровождается обструкцией, **бронхиальной гиперчувствительностью** и периодически возникающими приступами одышки. Обструкция дыхательных путей может быть вызвана:

- чрезмерным повышением тонуса гладкой бронхиальной мускулатуры (констрикция бронхов);
- увеличенным объемом секреции слизи (гиперкриния) с более вязкой консистенцией (дискриния);
- отечным набуханием бронхиальной слизистой оболочки.

Эти физиологические расстройства ведут к повышению сопротивления дыхательных путей (резистанса; рис. 32.11В), из-за чего, в частности, во время приступа астмы выдох затруднен и более длителен.

Механизм патогенеза. Расстройство функционирования дыхательных путей возникает из-за воспалительной реакции в расположенной в брон-

хиальных путях слизистой оболочке, причем в этом задействованы различные медиаторы. При приступе астмы высвобождение **гистамина** из тучных клеток в бронхах ведет к формированию **быстрого ответного реагирования** во всей бронхиальной системе. Вслед за этим синтезируется больше метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриенов, простагландинов) и интерлейкинов, которые вызывают **аллергическую реакцию**. Наконец, движимые положительным хемотаксисом к очагу воспаления прибывают Т-лимфоциты и эозинофильные гранулоциты, которые отвечают за **медленное ответное реагирование**. Все упомянутые посредники способствуют развитию гиперчувствительности бронхиальной системы, причем в стимуляции этого процесса важную роль играет повышение активности парасимпатической нервной системы.

Причины. Бронхиальная астма может быть двух различных этиологий:

- **Эзогенная аллергическая астма** является следствием имевшегося контакта с аллергеном (например, с пыльцой цветковых растений), вызывающего выброс гистамина, из-за чего повышается проницаемость эпителиев и аллергены могут проникнуть в слизистую оболочку, вызывая там еще более активное высвобождение медиаторов воспаления.
- При **неаллергической астме** вдыхание неспецифических раздражителей (холодный воздух, пыль, дым табака и т. д.) приводит к возбуждению рецепторов в стенках бронхов *ирритантных рецепторов* (от англ. *irritator* – раздражитель). Через рефлексы, опосредованные блуждающим нервом, происходит стимуляция выброса гистамина из тучных клеток и дальнейший запуск воспалительной реакции.

Совершаемая дыхательным аппаратом работы при спокойном и форсированном дыхании. Площадь, которая соответствует работе, совершаемой по преодолению эластичного сопротивления при вдохе, показана на рис. 32.13 красным цветом. При динамических условиях часть совершаемой работы как при вдохе, так и при выдохе необходимо затратить еще и на преодоление вязкого сопротивления. Соответствующая этой части площадь показана на рис. 32.13 горизонтальной штриховкой. Доля работы, необходимая на преодоление вязкого сопротивления во время выдоха АБЭА при дыхании в состоянии покоя (рис. 32.13Б), меньше, чем ранее накопившаяся из-за сил эластичности потенциальная энергия АБВА. Поэтому выдох может осуществляться сугубо пассивно, т. е. без участия экспираторных дыхательных мышц. Тем не менее при учащенном дыхании наблюдается уже иное соотношение (рис. 32.13В). Та часть работы, которую нужно совершать в этом случае при выдохе, соответствует площади, закрашенной зеленым цветом, и требует подключения дыхательной мускулатуры.

■ ■ ■ **Потребление О₂ дыхательной мускулатурой.** В целом при спокойном дыхании примерно 2% получаемого кислорода вынужденно затрачивается на сокращение дыхательных мышц. Во время тяжелой физической работы потребность дыхательной мускулатуры в энергии естественным образом пропорционально растет, даже быстрее, чем увеличивается объемная скорость потока дыхательных газов и возрастает уровень поступления О₂ в легкие. Таким образом, нужно понимать, что при тяжелой физической нагрузке до 20% получаемого кислорода уходит на обеспечение энергией самого дыхательного аппарата.

Нарушение вентиляции

! При нарушении вентиляции может либо уменьшаться способность легких или грудной клетки к растяжению, либо патологически возрастать уровень сопротивления дыхательных путей.

Патологические изменения, происходящие в дыхательной системе, ведут во многих случаях к расстройствам снабжения легких воздухом. Для более эффективной диагностики целесообразно подразделять эти патологии на 2 группы: **рестриктивные и обструктивные функциональные расстройства.**

Рестриктивными расстройствами вентиляции (см. 32.5) называются все клинические состояния, которые ограничивают способность легких и/или грудной клетки к растяжению. В частности, к ним относится патологическое перерождение паренхимы легких, например при фиброзе легких (см. 32.5), или срастание листков плевры.

Обструктивные расстройства вентиляции характеризуются сужением проводящих дыхательных путей, из-за которого происходит повышение их аэродинамического сопротивления. Подобная обструкция может случаться, например, при скоплении в них слизи или при спазмах бронхиальной мускулатуры (хронический бронхит, бронхиальная астма; см. 32.4). В основе **муковисцидоза** (цистическом фиброзе) лежит рецессивно-наследуемый дефект генов группы CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (см. 3.1). При этом заболевании в бронхиальном эпителии возрастает уровень секреции хлорида, вследствие чего увеличивается интенсивность реабсорбции натрия и процент содержания воды в бронхиальном секрете снижается. Продуцируется слизь высокой вязкости, которая больше не может выводиться, и становится тем самым раздражителем, служащим стимулом к дальнейшему синтезу бронхиального секрета. Следствием этого является сильная обструкция дыхательных путей с возникающей предрасположенностью к развитию хронических инфекций. Так как при обструктивных нарушениях вентиляции легких выдох постоянно должен проходить против повышенного сопротивления дыхательных путей, в легких нередко сохраняется лишний остаток воздуха, что при прогрессировании

может привести к увеличению функциональной остаточной емкости легких (**эмфиземе легких**). При эмфиземе легких появление остатка воздуха сопровождается и структурными изменениями в легких (потерей эластичности волокон, утратой рецепторов в альвеолах, сокращением сети капилляров) (см. 32.2).

Нарушение функционирования легких

! Характер нарушений функционирования легких упрощает проведение границы между рестриктивными и обструктивными расстройствами вентиляции для их различия на практике.

Классификация функциональных расстройств.

Чем вызваны те или иные патологии легких (рестриктивными или обструктивными функциональными расстройствами), можно установить, анализируя непосредственно их характерные проявления:

- Наличие ограничения способности легких к растяжению при рестриктивных расстройствах можно подтвердить **уменьшением** измеряемой величины **compliance** (см. выше).
- О повышении сопротивления дыхательных путей при обструктивных нарушениях говорит **увеличение резистанса** (см. выше).

Определение значений compliance и резистанса связано с некоторыми трудностями и требует должного приборного оснащения. При необходимости тип функционального расстройства удается предварительно определить и при помощи более простых способов (табл. 32.3).

Косвенные признаки наличия рестриктивных расстройств. Уменьшение **жизненной емкости**

Таблица 32.3. Критерии для определения типов расстройств вентиляции легких

	Расстройства вентиляции	
	рестрик- тивные	обструк- тивные
Compliance	↓	0
Резистанс	0	↑
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ)	↓	0–↑
Общая емкость легких (ОЕЛ)	↓	0–↑
Интраторакальный объем газа (ИОГ)	↓	↑
Относительная мгновенная емкость (ОФВ ₁ /ЖЕЛ)	0–↑	↓
Пиковая объемная скорость выдоха (ПОС, PEF)	0–↑	↓

сти легких может быть расценено как косвенный признак наличия расстройств, связанных с ограниченной растяжимостью легких, причем на этот параметр могут влиять как пульмональные, так и эстрапульмональные причины. Но к уменьшению жизненной емкости легких могут привести и обструктивные расстройства вентиляции. Поэтому сделать заключение об ограниченной способности легких к растяжению можно, только если одновременно с жизненной емкостью легких уменьшается также их **общая емкость**.

Интраторакальный объем газа. Для различения типов расстройств вентиляции может служить величина интраторакального (внутригрудного) объема газа (ИОГ). ИОГ обозначает количество газа, находящегося в легких в конце фазы нормального выдоха (при расслабленной дыхательной мускулатуре). Оно может быть определено с помощью **общей плеизомографии** (рис. 32.11); во время завершения фазы выдоха следует перекрыть на краткий срок помещенную в ротовую полость пациента заслонку и одновременно измерить значение давления в ротовой полости пациента в камере плеизомографа. Определенная таким образом величина ИОГ у молодых людей со здоровыми легкими примерно соответствует функциональной остаточной емкости (ФОЕ).

У пожилых пациентов (особенно тех, у которых имеется эмфизема легких; см. 32.2) в отдельных участках легких из-за локальной обструкции прохождение потока воздуха будет затруднено, и там в результате застается больший или меньший объем воздуха («захваченный воздух»). Измерение ИОГ посредством общей плеизомографии охватывает эти участки легких, а **метод смещения** и **метод вытеснения** (см. выше), используемые для определения величины ФОЕ, — не охватывают. По этой причине для конкретного пациента удается выяснить разницу в значениях ИОГ и ФОЕ, причем величина интраторакального объема газа оказывается несколько больше.

Определение сопротивления дыхательных путей

!
Мгновенная емкость и максимальная объемная скорость воздушного потока могут служить мерами величины аэродинамического сопротивления.

Мгновенная емкость. Наличие обструктивных функциональных расстройств можно зарегистрировать простым методом расчета мгновенной емкости легких (объем форсированного выдоха за 1 с, ОФВ₁, **проба Тиффно**). Под этой величиной подразумевается максимальный объем, который может выдыхаться при форсированном дыхании в течение одной секунды (**рис. 32.14А**). Испытуемого в случае проведения измерений как в закрытой, так и в открытой спирометрической системе просят

вобрать в легкие воздуха максимально возможное количество при вдохе, задержать на короткое время дыхание, а затем начать дышать настолько быстро и глубоко, насколько возможно. Из полученной кривой экспирации можно впоследствии определить объем выдохнутого за 1 с воздуха. **Мгновенная емкость** в большинстве случаев указывается по отношению к жизненной емкости легких (например, если абсолютная мгновенная емкость равна 3 л, а жизненная емкость легких равна 4 л, то относительная мгновенная емкость составляет 75%). **Относительная мгновенная емкость** здоровых легких у людей в возрасте от 50 лет составляет 70–80%, в более пожилом возрасте — 65–70% (табл. 32.1).

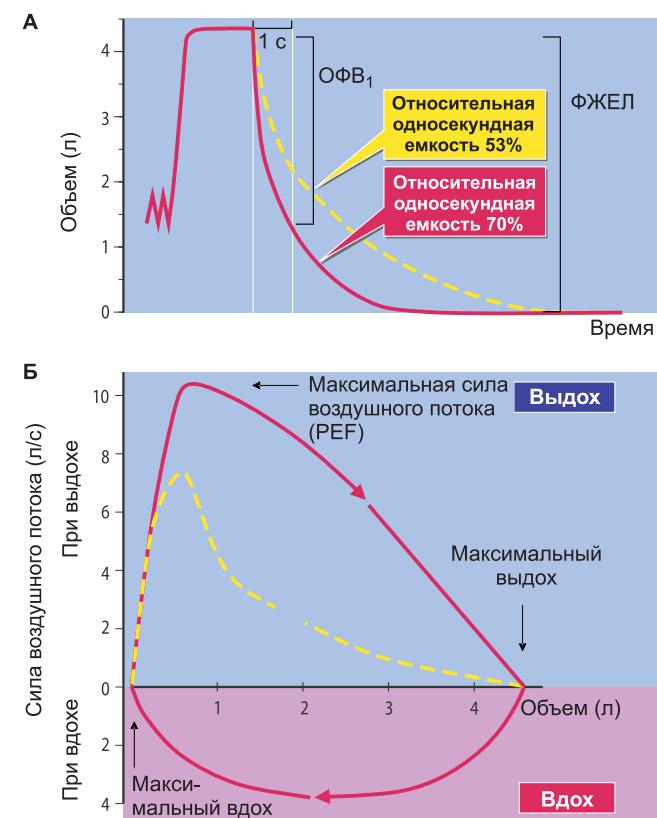


Рис. 32.14. Способы подтверждения наличия обструкции дыхательных путей. **А.** Измерение относительной мгновенной емкости. Испытуемого просят максимально вбрать в легкие воздух при вдохе, задержать на короткое время дыхание, а затем начать дышать настолько быстро и глубоко, насколько возможно (максимально форсированно). Емкость выдыхаемого за секунду воздуха, или объем форсированного выдоха ОФВ₁, указывается как процентная доля от жизненной емкости легких при форсированном выдохе (ФЖЕЛ) (красная кривая — человек со здоровыми легкими; желтая кривая — пациент с обструктивным расстройством вентиляции). **Б.** Вид кривой объем–поток. После глубокого вдоха происходит максимально форсированный выдох (красная кривая — человек со здоровыми легкими; желтая кривая — выдох пациента с обструктивным расстройством вентиляции)

При обструктивных расстройствах вследствие повышенного сопротивления дыхательных путей фаза выдоха затягивается и относительная мгновенная емкость опускается ниже указанного значения.

Кривая объем–поток и пиковая объемная скорость выдоха. Если значения объемной скорости потока, измеренные при помощи пневматографа (рис. 32.8), сопоставить с объемами вдыхаемого или выдыхаемого воздуха, можно получить кривые объем–поток. Как и при определении мгновенной емкости, испытуемого просят после глубокого вдоха максимально сильно выдохнуть (рис. 32.14Б). При помощи полученной кривой можно наряду с жизненной емкостью легких при форсированной экспирации определить также значение пиковой объемной скорости выдоха (ПОС, *peak expiratory flow, PEF*). Для здоровых легких это значение составляет примерно 10 л/с, т. е. 600 л/мин (табл. 32.1). При наличии факторов, повышающих сопротивление дыхательных путей, значение PEF существенно опускается. В то время как у людей со здоровыми легкими кривая после достижения пика выдоха опускается почти линейно, у пациентов с обструкцией дыхательных путей ход кривой более искривленный (рис. 32.14Б).

Величина аэродинамического сопротивления при форсированном дыхании. Объемная скорость воздушного потока при выдохе не может далее возрастать после достижения своего предельного значения, даже если дыхательная мускулатура продолжит прикладывать к этому все большие усилия. Причина этого кроется в структуре стенок бронхиол, которые не располагают опорными хрящевыми элементами. Они представляют собой мягкостенные трубочки, которые сжимаются, если воздействующее на них внешнее (инtrapульмональное) давление начинает превышать значение давления в их просвете. Поэтому при очень большом инtrapульмональном давлении во время выдоха аэродинамическое сопротивление в бронхиолах будет возрастать (см. выше).

32.5. Рестриктивные расстройства вентиляции

При рестриктивных расстройствах вентиляции способность легких и/или грудной клетки к растяжению уменьшается. Их развитие может иметь под собой пульмональные и экстрапульмональные причины:

- Частой **пульмональной причиной** ограничения способности легких к растяжению является разрастание неэластичной соединительной ткани в их структуре. Такое встречающееся в ограниченной области или распространяющееся диффузно разрастание соединительной ткани в виде рубцов называется фиброзом легких. Причиной патологии может быть хронический воспалительный процесс в альвеолах, вызываемый вдыхаемыми аллергенами (**экзогенный аллергический**

альвеолит), или вдыхание в течение длительного времени неорганической пыли (**пневмокониоз**; опасна пыль, состоящая, например, из силикатов, взвеси асбеста, кобальтовая металлическая пыль). Наконец, известно несколько случаев подобного разрастания соединительной ткани при химиотерапии и при применении цитостатиков.

- **Экстрапульмональной причиной** рестриктивных расстройств является ограниченная способность к растяжению грудной клетки. Затруднение дыхательных движений может быть вызвано, в частности, любой деформацией скелета грудной клетки, такой как искривление позвоночного столба (**кифосколиоз**). В равной степени растяжимость грудного дыхательного аппарата сокращают патологии, которые уменьшают подвижность сочленений ребер и позвонков (например, болезнь Бехтерева).

Срастание листков плевры (например, впоследствии хронического воспаления, перенесенной операции или полученной легкими дозы облучения) ограничивает растяжимость всего дыхательного аппарата в целом. Ограничение подвижности возникает вследствие того, что легочная ткань в процессе осуществления вентиляции более не может свободно перемещаться относительно стенок грудной клетки, и происходящее в норме изменение формы легких (*recessus phrenicocostales*) становится возможным лишь в ограниченной степени.

32.6. Искусственное дыхание

В случае если собственное дыхание у пациентов недостаточно интенсивное, механическое искусственное дыхание поддерживает его или замещает его низкую эффективность. Причинами для имеющейся респираторной недостаточности могут быть как нарушение в механике дыхания, так и повреждение легких, а также центральных или периферических дыхательных центров нервной системы. В то время как при помощи вспомогательного искусственного дыхания можно корректировать имеющиеся расстройства, препятствующие нормальному собственному дыханию пациентов (например, с помощью поддержки постоянного положительного давления в дыхательных путях), при контролирующем искусственном дыхании специальный аппарат полностью берет на себя обеспечение вентиляции легких.

В наиболее часто применяемой форме контролируемого искусственного дыхания — **искусственной вентиляции под высоким давлением** после интубации воздух в легкие пациента подается насосом. Стоит различать **изохорное** искусственное дыхание, при котором под действием увеличиваемого давления в легкие поступает указанный объем воздуха (возникает опасность травмирования дыхательной системы, если давление станет чрезмерно большим), и **изобарное** искусственное дыхание, при котором

механическая подача воздуха оканчивается, как только оказывается превышенным некое установленное в аппарате искусственного дыхания значение давления. В то время как при естественном дыхании в ходе фазы вдоха возникает пониженное интрапульмональное давление, вследствие чего крупные расположенные в грудной полости сосуды растягиваются и таким образом их аэродинамическое сопротивление уменьшается, при искусственной вентиляции под высоким давлением значение интрапульмонального давления становится положительным, что, напротив, ведет к сжатию кровеносных сосудов. Ситуация еще более усугубляется, если такое положительное давление поддерживается в ходе всей фазы выдоха (искусственная вентиляция с PEEP, от англ. *positive end-expiratory pressure* — положительное давление в конце выдоха).

Лучше имитирует физиологические дыхательные движения **искусственная вентиляция под низким давлением** («железное легкое»), при которой вдох производится за счет того, что грудная клетка растягивается из-за понижения внешнего давления.

Коротко

Механика дыхания

Под понятием «механика дыхания» понимают анализ и отображение **взаимосвязи давления и объема** и **взаимосвязи давления и скорости воздушно-го потока** в течение цикла дыхания. Установление этих взаимосвязей является ключевым для определения **аэродинамического сопротивления дыхательной системы** и изменений его значения. Различают эластичное и вязкое сопротивления дыхательной системы:

- **Эластичное сопротивление дыхательной системы** возникает из-за того, что у легких есть стремление стягиваться. В результате в интраплевральной щели возникает субатмосферное давление, которое можно определить посредством измерения давления в пищеводе. Эластичное сопротивление необходимо преодолевать только при вдохе, в то время как выдох происходит сугубо пассивно. Кривые растяжения покоя (кривые релаксации) описывают взаимосвязь между значениями давления и объема воздуха в дыхательном аппарате при пассивном его растяжении. Крутизна данных кривых — это мера растяжимости, иначе называемая compliance. Величина compliance может быть получена как для всей дыхательной системы в целом (легкие + грудная клетка), так и для грудной клетки и легких по отдельности.

- **Вязкое сопротивление дыхательной системы.** Поток воздуха в проводящих дыхательных путях преимущественно ламинарного типа и лишь в местах разветвления и сужения бронхов может возникать турбулентность. По закону Хагена–Пуазейля сопротивление дыхательных путей (阻力) вычисляется как отношение интрапуль-

монального давления (представляющего собой разницу между значениями давления в альвеолах и во внешнем пространстве) к скорости воздушного потока. Величину резистанса можно измерить с помощью общей плеизомографии; при дыхании в состоянии покоя она составляет примерно 0,2 кПа/л · с. Приблизительно 10% от величины вязкого сопротивления дыхательной системы приходится на трение в тканях. При крайне **замедленном дыхании** существенную роль играет только эластичное сопротивление дыхательной системы, которое в фазу вдоха приводит к тому, что величина интраплеврального давления становится отрицательной. При **учащенном дыхании** из-за влияния вязкого сопротивления значение интрапульмонального давления в фазу вдоха становится отрицательным, а в фазу выдоха — положительным.

Дыхательная петля

Отображение определенных дыхательных объемов в зависимости от соответствующих значений интраплеврального давления называется дыхательной петлей. Дыхательная петля наглядно демонстрирует, что при дыхании в состоянии покоя выдох может происходить пассивно, однако при более глубоком и учащенном дыхании для осуществления выдоха должна использоваться экспирационная дыхательная мускулатура, прежде всего для того, чтобы преодолевать аэродинамическое сопротивление дыхательной системы.

Расстройства механики дыхания

Расстройства механики дыхания могут быть подразделены на две группы:

- **Рестриктивные расстройства вентиляции легких** обусловлены ограничением способности легких или грудной клетки к растяжению и сопровождаются уменьшением соответствующей величины compliance, жизненной емкости легких и интракальского объема газа.
- **Обструктивные расстройства вентиляции легких** обусловлены приростом аэродинамического сопротивления дыхательного аппарата (резистанса) сужением дыхательных путей, и сопровождаются уменьшением относительной мгновенной емкости и максимальной объемной скорости воздушного потока при выдохе.

32.4. Газообмен в легких

Состав альвеолярной газовой смеси

! Величина фракции дыхательного газа определяется как поступлением O_2 или отдачей CO_2 , так и вентиляцией альвеол.

Расчет фракций дыхательных газов в альвеолах. Находящаяся в альвеолах газовая смесь далее будет называться альвеолярным воздухом.

В последнее время стало довольно распространенным мнение, что термин «воздух» необходимо закрепить только за газовой смесью, которая имеет атмосферный состав ($F_{O_2} = 0,209$; $F_{CO_2} = 0$; $F_{N_2} = 0,791$). Так как в альвеолах доля O_2 меньше, а доля CO_2 больше, чем в атмосфере, следовало бы, строго говоря, пользоваться термином «альвеолярная газовая смесь».

Для того чтобы рассчитать фракции O_2 и CO_2 в альвеолярной газовой смеси, стоит составить баланс: количество **поступающего** в кровь O_2 (\dot{V}_{O_2}) получается из разницы между приносимым в альвеолы количеством O_2 при вдохе ($F_{I_{O_2}} \cdot \dot{V}_A$) и удаляющимся количеством O_2 при выдохе ($F_{A_{O_2}} \cdot \dot{V}_A$). Количество отданного CO_2 в альвеолы из крови (\dot{V}_{CO_2}) соответствует количеству CO_2 , удаляющемуся из альвеол при выдохе ($F_{A_{CO_2}}$), так как поток выдыхаемого воздуха практически не добавляет дополнительного CO_2 к уже имеющемуся в альвеолах.

Поэтому справедливо соотношение:

$$\begin{aligned}\dot{V}_{O_2} &= F_{I_{O_2}} \cdot \dot{V}_A - F_{A_{O_2}} \cdot \dot{V}_A \\ \dot{V}_{CO_2} &= F_{A_{CO_2}} \cdot \dot{V}_A,\end{aligned}\quad (17)$$

и после преобразования получаем:

$$F_{AO_2} = F_{I_{O_2}} - \dot{V}_{O_2}/\dot{V}_A, \quad F_{ACO_2} = \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_A. \quad (18)$$

При использовании уравнения (18) нужно обращать внимание на то, что все величины, входящие в него, должны определяться при одних и тех же условиях измерения и эти условия должны указываться вместе с ними (например, условия STPD; раздел 32.2).

Фракции дыхательных газов в альвеолах при дыхании в состоянии покоя. При расчете фракций дыхательных газов в альвеолах, как правило, исходят из уравнения (18), причем все используемые численные значения величин должны приводиться для стандартных условий. Для взрослого человека в состоянии покоя потребление O_2 достигает $V_{O_2(STPD)} = 0,28$ л/мин (допустимы отклонения 0,25–0,30 л/мин), а отдача CO_2 $V_{CO_2(STPD)} = 0,23$ л/мин (допустимы отклонения 0,20–0,25 л/мин). Альвеолярная вентиляция при

условиях BTPS доходит до величины $\dot{V}_{A(BTPS)} = 5$ л/мин; после пересчета на стандартные условия для подстановки в уравнение (18) $\dot{V}_{A(STPD)}$ становится равной 4,1 л/мин (разд. 32.2). С учетом величины фракции O_2 во выдыхаемом воздухе $F_{I_{O_2}} = 0,209$ (20,9% от общего объема смеси; табл. 32.4) можно получить в итоге следующий состав альвеолярной газовой смеси:

$$F_{AO_2} = 0,14 \text{ (14% от общего объема смеси),}$$

$$F_{ACO_2} = 0,056 \text{ (5,6% от общего объема смеси).}$$

Весь остальной объем приходится на азот, а также на несущественные примеси благородных газов.

Анализ альвеолярной газовой смеси. При наличии быстро дающих результат методик измерение фракции дыхательных газов в выдыхаемом воздухе можно отслеживать непрерывно. Для измерения фракции CO_2 используют специфику поглощения этого газа в инфракрасном диапазоне, для измерения O_2 — его парамагнитические свойства. Для анализа соотношений O_2 и CO_2 можно применять масс-спектрометры. Преимущество всех методов состоит в том, что при непрерывной регистрации величин фракций дыхательных газов нет необходимости подсчитывать их фракции в альвеолах с помощью построения кривых на основании серии газовых проб.

Парциальные давления газов в альвеолярной газовой смеси

! Значение парциального давления в альвеолах для O_2 и CO_2 составляют при дыхании в состоянии покоя в среднем соответственно 100 мм рт. ст. и 40 мм рт. ст.; отклонения от этих значений возникают при изменении соотношения между вентиляцией и перфузией.

Парциальные давления газов в атмосферном воздухе. По закону Дальтона каждый газ в смеси обладает своим парциальным (частичным) давлением P_{Gas} , которое соответствует его доле в общем объеме смеси, т. е. пропорционально его фракции F_{Gas} . При использовании закона применительно к дыхательным газам следует учесть, что, как и в атмосферном воздухе, в альвеолярной газовой смеси наряду с O_2 , CO_2 , N_2 и благородными газами

Таблица 32.4. Величина фракции или парциального давления дыхательных газов при дыхании в состоянии покоя на высоте уровня моря во выдыхаемом воздухе, в газовой смеси альвеол и выдыхаемой газовой смеси

	Фракции		Парциальное давление	
	O_2	CO_2	O_2	CO_2
Выдыхаемый воздух	0,209	0,0003	150 мм рт. ст. (20 кПа)	0,2 мм рт. ст. (0,03 кПа)
Альвеолярная газовая смесь	0,14	0,056	100 мм рт. ст. (13,3 кПа)	40 мм рт. ст. (5,3 кПа)
Выдыхаемая газовая смесь	0,16	0,04	114 мм рт. ст. (15,2 кПа)	29 мм рт. ст. (3,9 кПа)

имеется также водяной пар, создающий свое определенное парциальное давление $P_{\text{H}_2\text{O}}$. Так как фракции газов приводятся обычно для «сухой» газовой смеси, в формуле закона Дальтона из величины общего давления (давления, показываемого барометром P_{B}) вычитается давление водяного пара $P_{\text{H}_2\text{O}}$:

$$P_{\text{Gas}} = F_{\text{Gas}} \cdot (P_{\text{B}} - P_{\text{H}_2\text{O}}). \quad (19)$$

С учетом фракций O_2 и CO_2 в атмосферном воздухе (табл. 32.4), значения их парциального давления на высоте уровня моря составляют примерно $P_{\text{I}_{\text{O}_2}} = 150$ мм рт. ст. (20 кПа) и $P_{\text{I}_{\text{CO}_2}} = 0,2$ мм рт. ст. (0,03 кПа). С увеличением высоты над уровнем моря значения парциального давления O_2 и CO_2 во вдыхаемом воздухе уменьшаются из-за понижения общего давления, показываемого барометром P_{B} .

Парциальные давления в альвеолярной газовой смеси. Для изучения процесса протекания газообмена в легких целесообразно доли O_2 и CO_2 в альвеолярной газовой смеси указывать в единицах парциального давления. Если применять для расчета значений парциального давления уравнение (18), то после вычитания согласно формуле (19) $P_{\text{H}_2\text{O}} = 47$ мм рт. ст., с учетом уравнения (3) в результате получаем соотношения:

$$P_{\text{AO}_2} = P_{\text{I}_{\text{O}_2}} - \frac{\dot{V}_{\text{O}_2(\text{STPD})}}{\dot{V}_{\text{A(BTPS)}}} \cdot 863 \text{ (мм рт. ст.)}, \quad (20)$$

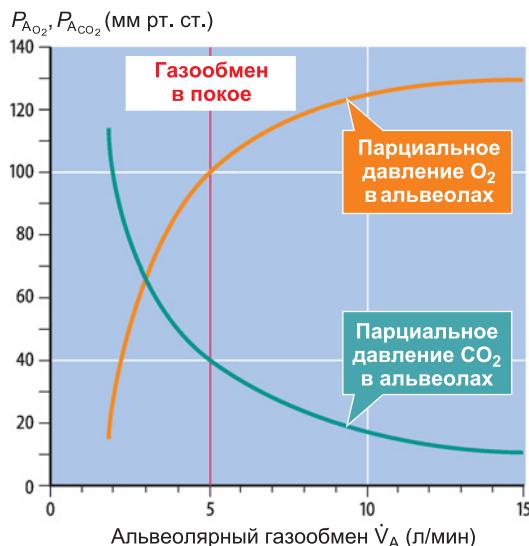


Рис. 32.15. Состав альвеолярной газовой смеси. Зависимость величин парциального давления дыхательных газов в альвеолах (P_{AO_2} и P_{ACO_2}) от интенсивности альвеолярной вентиляции \dot{V}_A на высоте уровня моря при пребывании тела в состоянии покоя (потребление O_2 составляет 280 мл/мин, отдача CO_2 230 мл/мин). Точки пересечения кривых с красной прямой указывают на значения P_{AO_2} и P_{ACO_2} при вентиляции в нормальных условиях

$$P_{\text{ACO}_2} = \frac{\dot{V}_{\text{CO}_2(\text{STPD})}}{\dot{V}_{\text{A(BTPS)}}} \cdot 863 \text{ (мм рт. ст.)}$$

Приведенные для альвеол формулы позволяют рассчитывать величины парциального давления в альвеолах. Если для дыхания в состоянии покоя на высоте уровня моря принять $P_{\text{I}_{\text{O}_2}} = 150$ мм рт. ст., $\dot{V}_{\text{O}_2(\text{STPD})} = 0,28$ л/мин, $\dot{V}_{\text{CO}_2(\text{STPD})} = 0,23$ л/мин, а $\dot{V}_{\text{A(BTPS)}} = 5$ л/мин, то соответственно получаем следующие результаты:

$$P_{\text{AO}_2} = 100 \text{ мм рт. ст. (13,3 кПа)},$$

$$P_{\text{ACO}_2} = 40 \text{ мм рт. ст. (5,3 кПа)}.$$

Эти значения считаются **нормативными показателями** для здорового взрослого человека. Необходимо понимать, что речь идет во всяком случае о непостоянных, локальных и усредненных значениях. В величинах парциального давления газов в альвеолах случаются незначительные временные колебания, так как направленный в пространство альвеол поток свежего воздуха носит прерывистый характер. Локальные отклонения от нормативных показателей возникают из-за неравномерного обеспечения воздухом и кровоснабжения различных участков легких (разд. 32.5).

Как видно из уравнения (20), при указанных для O_2 и CO_2 скоростях газообмена (\dot{V}_{O_2} и \dot{V}_{CO_2}) величины их парциального давления в альвеолах зависят прежде всего от интенсивности альвеолярной вентиляции \dot{V}_A . В результате возрастания интенсивности альвеолярной вентиляции (**гипервентиляция**) P_{AO_2} повышается, а P_{ACO_2} понижается, уменьшение интенсивности (**гиповентиляция**) дает противоположный эффект. Количественная зависимость парциального давления в альвеолах от интенсивности альвеолярной вентиляции представлена на **рис. 32.15**.

Влияние соотношения между интенсивностью вентиляции и перфузией. Так как вступающие в газообмен в альвеолах дыхательные газы приносятся и выносятся с током крови, скорость газообмена сопряжена с интенсивностью кровоснабжения легких (**перфузией легких**). По принципу Фика (разд. 28.14) между перфузией легких \dot{Q} и скоростями потребления O_2 \dot{V}_{O_2} или отдачи CO_2 \dot{V}_{CO_2} существует непосредственная пропорциональная зависимость, если артериовенозный потенциал aVd считать константой. Поэтому уравнение (20) можно интерпретировать также следующим образом: парциальные давления O_2 и CO_2 зависят от отношения интенсивности альвеолярной вентиляции \dot{V}_A к перфузии легких \dot{Q} . Для легких здорового человека в состоянии покоя это отношение \dot{V}_A/\dot{Q} равно 0,8–1,0.

Формы вентиляции, отличающиеся от нормальной

! Отклонения от нормального уровня интенсивности вентиляции могут быть связаны с изменением уровня интенсивности метаболизма в организме, вызываемые человеком намеренно или обусловлены развитием патологий.

Характеристика форм вентиляции, отличных от нормальной. Отклонения от нормального уровня интенсивности вентиляции могут быть связаны с изменением уровня интенсивности метаболизма в организме (например, при тяжелой физической работе), могут вызываться человеком намеренно или быть обусловлены развитием патологии. Различают следующие формы вентиляции:

- **Нормальная вентиляция:** вентиляция, при которой в альвеолах парциальное давление CO_2 поддерживается примерно на уровне 40 мм рт. ст. (5,3 кПа).
- **Гипервентиляция:** повышение интенсивности альвеолярной вентиляции, происходящее в соответствии с возрастающими потребностями метаболизма ($P_{\text{ACO}_2} < 40$ мм рт. ст.).
- **Гиповентиляция:** понижение интенсивности альвеолярной вентиляции ниже нормального показателя, происходящее при уменьшении нужд метаболизма ($P_{\text{ACO}_2} > 40$ мм рт. ст.).
- **Усиленная вентиляция:** увеличение интенсивности дыхания по сравнению с состоянием покоя (например, во время тяжелой физической работы), не зависящее от высокого парциального давления в альвеолах.
- **Эупноэ:** нормальное дыхание в состоянии покоя.
- **Гиперпноэ:** более глубокое дыхание, которое может сопровождаться или не сопровождаться увеличением частоты дыхания.
- **Тахипноэ:** увеличение частоты дыхания.
- **Брадипноэ:** уменьшение частоты дыхания.
- **Апноэ:** приостановка дыхания, обусловленная главным образом отсутствием физиологических стимулов, возбуждающих дыхательные центры (уменьшение парциального давления CO_2 в артериальной крови).
- **Диспноэ:** затрудненное дыхание, вызывающее субъективное ощущение одышки.
- **Ортопноэ:** одышка при застое крови в легочных капиллярах (часто вследствие левосторонней сердечной недостаточности), проявляющаяся особенно в положении лежа, из-за чего пациента следует принуждать как можно чаще вставать при наличии такой патологии.
- **Асфиксия:** приостановка дыхания или очень слабое дыхание при параличе дыхательных центров, сопровождающаяся сильным сокращением интенсивности газообмена (гипоксия и гиперкапния; разд. 34.3, 34.4).

Диффузия при газообмене в легких

! Газообмен в легких происходит путем диффузии; ее протекание приводит к тому, что величины парциального давления O_2 и CO_2 в легочных капиллярах и пространстве альвеол полностью выравниваются.

Физические законы, лежащие в основе газообмена в легких. В альвеолах легких поддерживается высокое парциальное давление O_2 (100 мм рт. ст.), в то время как для венозной крови, втекающей в легочные капилляры, характерно более низкое парциальное давление O_2 (40 мм рт. ст.). Разница для величин парциальных давлений CO_2 имеет противоположный знак (46 мм рт. ст. в крови, поступающей в легочные капилляры, 40 мм рт. ст. в альвеолах). Эта разница в значениях соответствующих парциальных давлений создает «движущую силу» для диффузии CO_2 и O_2 , т. е. для протекания газообмена в легких.

Согласно **первому закону диффузии Фика**, поток диффузии \dot{M} , т. е. количество вещества, перемещающееся на расстояние d через данную величину сечения F , непосредственно пропорционально разнице эффективных концентраций ΔC :

$$\dot{M} = D \cdot F / d \cdot \Delta C. \quad (21)$$

Величина фактора пропорциональности D , называемого **коэффициентом диффузии**, зависит от среды, в которой происходит диффузия, от природы диффундирующих частиц и от температуры. Если сквозь слой жидкости диффундирует растворенный в ней газ, величину концентрации в формуле (21) стоит заменить на парциальное давление P , хотя обе эти величины пропорциональны друг другу.

$$\dot{M} = K \cdot F / d \cdot \Delta P. \quad (22)$$

Вводимый для расчетов в этом случае фактор пропорциональности K имеет другую размерность и другое численное значение, чем D , и для того чтобы было удобнее их различать, он называется **коэффициентом диффузии Krogh**, или **проводимостью диффузии**.

Параметры диффузии в легких. K_{CO_2} в легких примерно в 23 раза больше K_{O_2} , т. е. при прочих равных условиях в них через одно и то же сечение будет диффундировать примерно в 23 раза большее количество CO_2 , чем O_2 . Это служит основанием для того, чтобы в легких вопреки меньшей по модулю разнице в значениях парциального давления у CO_2 в ходе диффузии всегда отдавалось достаточное его количество. Согласно уравнению (22), диффузия протекает тем эффективнее, чем большее величина поверхности обмена F и меньше

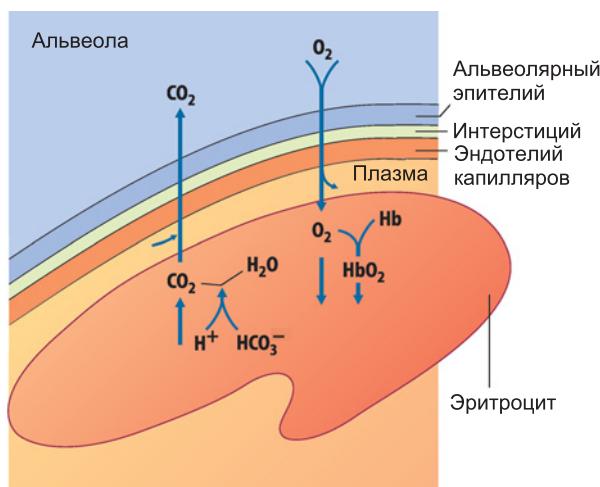


Рис. 32.16. Пути транспорта O_2 и CO_2 при газообмене в легких

величина пути диффузии d . Благодаря тому что суммарная поверхность альвеол составляет от 80 до 140 m^2 , а путь, который необходимо преодолевать диффундирующем молекулам, сокращен всего лишь приблизительно до 1 мкм (рис. 32.16), в легких удается создать предпосылки для почти идеального протекания диффузии.

Диффузия O_2 в эритроцитах. Как видно из **рис. 32.16**, большая величина пути диффузии и, следовательно, большая величина сопротивления диффузии внутри эритроцитов успешно преодолеваются. Однако в эритроцитах диффузия O_2 происходит не хаотично, а регулируется дополнительными транспортными процессами. Как только молекулы O_2 проникают в эритроциты, они присоединяются к гемоглобину Hb, превращая его в оксигемоглобин HbO_2 (разд. 34.2). HbO_2 теперь также имеет возможность диффундировать по направлению к центру эритроцитов, ускоряя тем самым транспорт O_2 внутри этих клеток крови (*облегченная диффузия*).

Молекулы CO_2 диффундируют в противоположном направлении из эритроцитов в альвеолярное пространство. Однако это может происходить только после того, как CO_2 освободится от любых образованных им химических связей (разд. 34.4).

Определение интенсивности диффузии

! Определить интенсивность диффузии в легких можно с помощью измерения сопротивления диффузии в альвеолах.

Динамика диффузионного газообмена. Во время прохождения по легочному капилляру отдельный эритроцит имеет с альвеолярным пространством лишь небольшой краткий контакт, в продолжение которого возможно протекание диффузии и ее время составляет примерно 0,3–0,7 с. Кратковременного контакта оказывается достаточно для практически полного выравнивания парциальных давлений у растворенных в крови и находящихся

в альвеолярном пространстве газов. Как показано на **рис. 32.17**, парциальное давление O_2 в капиллярной крови приближается к парциальному давлению O_2 в альвеолах поначалу крайне быстро, но потом все более и более медленно. Такой вид кривой подъема парциального давления O_2 является следствием закона диффузии Фика: поначалу большая разница в значениях парциального давления O_2 между капиллярами и пространством альвеол становится в течение времени в процессе диффузии все меньшее, вследствие чего ее скорость убывает.

Значение парциального давления в легочных капиллярах. Кровь, попадающая в капилляр с парциальным давлением O_2 , равным 40 мм рт. ст., покидает его со значением, равным 100 мм рт. ст. Аналогично в продолжение времени контакта с альвеолами происходит выравнивание значений парциального давления CO_2 . Парциальное давление CO_2 , составляющее в венозных капиллярах 46 мм рт. ст., падает после диффузии из них CO_2 до 40 мм рт. ст. В легких здорового человека величины парциального давления в альвеолах и проходящей по ним крови практически полностью одинаковы.

Интенсивность диффузии O_2 в легких. Об интенсивности диффузии в легких человека в целом можно судить, исходя из закона диффузии Фика (22). Допускается, что во всех участках легких диффундирующие количества O_2 совпадают с величиной потребления O_2 (\dot{V}_{O_2}). В таком случае не поддающиеся прямому измерению факторы K , F и d можно далее объединить вместе в новую константу $D_L = K \cdot F/d$ и получить формулу

$$\dot{V}_{O_2} = D_L \cdot \Delta P_{O_2} \sim; \quad D_L = \dot{V}_{O_2} / \Delta P_{O_2} \sim. \quad (23)$$

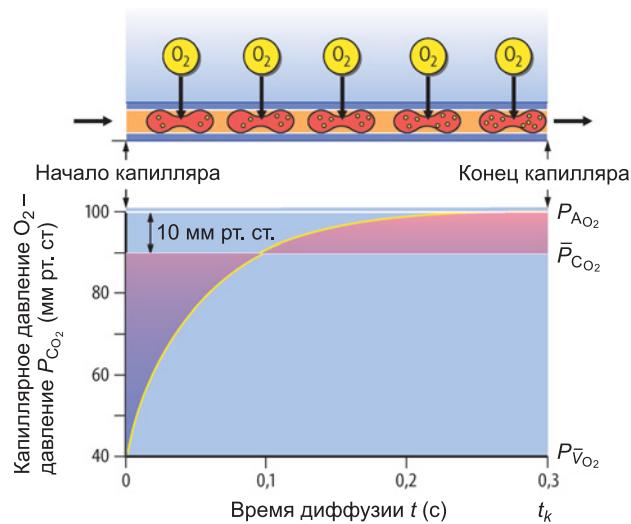


Рис. 32.17. Прирост величины парциального давления O_2 в эритроцитах во время их прохождения по капиллярам в легких. Сверху: поступление O_2 в эритроциты. Снизу: график величины парциального давления O_2 в капиллярах P_{O_2} в зависимости от времени, затраченного на диффузию

Величина D_L называется **интенсивностью диффузии** O_2 в легких. ΔP_{O_2} представляет в этом случае среднее разницы значений парциальных давлений O_2 между альвеолярным пространством и кровью в легочных капиллярах. Так как парциальное давление O_2 при движении крови от венозных к артериальным капиллярам поднимается, величина среднего значения распространяется на всю протяженность капилляров (рис. 32.17).

Среднее значение разницы парциальных давлений O_2 . Интенсивность диффузии O_2 может быть подсчитана согласно уравнению (23) только после того, как будут измерены скорость потребления кислорода \dot{V}_{O_2} и среднее значение влияющей на диффузию разницы в парциальных давлениях O_2 . В то время как измерение \dot{V}_{O_2} при помощи открытой или закрытой спирометрической системы не представляет никаких затруднений, определение ΔP_{O_2} сопряжено со значительными техническими сложностями.

Нормативные показатели интенсивности диффузии и нарушения процесса диффузии. Для взрослого здорового человека, пребывающего в состоянии покоя, потребление кислорода составляет примерно 300 мл/мин, а средняя разница значений парциальных давлений O_2 — примерно 10 мм рт. ст. (1,33 кПа). Согласно уравнению (23), нормальное значение интенсивности диффузии O_2 составляет $D_L = 30 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot \text{мм рт. ст.})$ ($230 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot \text{кПа}^{-1})$). В условиях развития патологии значение D_L может иногда существенно уменьшаться. Этот симптом повышения сопротивления диффузии в легких может быть обусловлен как уменьшением поверхности F для газообмена, так и увеличением пути диффузии d . Сама по себе величина D_L еще не может служить мерой достижения выравнивания величин парциального давления O_2 в альвеолах. Как и интенсивность альвеолярной вентиляции, интенсивность диффузии должна быть соотнесена с легочной перфузией \dot{Q} . Соотношение D_L/\dot{Q} является самым главным для оценки эффективности альвеолярного газообмена. Уменьшение соотношения D_L/\dot{Q} означает ухудшение диффузии (см. 32.1).

Коротко

Газообмен в легких

Альвеолярные фракции O_2 и CO_2 зависят от отношения поступления O_2 или отдачи CO_2 к интенсивности альвеолярной вентиляции. При дыхании в состоянии покоя

- альвеолярная фракция O_2 составляет 14% от общего объема газовой смеси;
- альвеолярная фракция CO_2 составляет 5,6% от общего объема газовой смеси.

По соответствующим формулам можно рассчитать для дыхания в состоянии покоя следующие усредненные значения альвеолярного парциального давления:

- парциальное давление $O_2 = 100 \text{ мм рт. ст. (13,3 кПа)}$;
 - парциальное давление $CO_2 = 40 \text{ мм рт. ст. (5,3 кПа)}$.
- Величины парциального давления дыхательных газов в альвеолах зависят от отношения интенсивности альвеолярной вентиляции к перфузии легких.

Отклонения от нормальной интенсивности вентиляции

Изменения интенсивности вентиляции обусловлены различными причинами:

- сознательное изменение интенсивности дыхания человеком;
- адаптация к нуждам метаболизма организма (например, во время тяжелой физической работы);
- развитием патологии.

Примером служат гипервентиляция и гиповентиляция. **Альвеолярной гипервентиляцией** называется увеличение интенсивности вентиляции в соответствии с потребностями организма в случае повышения парциального давления O_2 и понижения парциального давления CO_2 в альвеолах. **Альвеолярной гиповентиляцией** называется уменьшение интенсивности вентиляции в связи с понижением альвеолярного давления O_2 и повышением парциального давления CO_2 . Для описания различных типов патологии, связанных с дыханием, используют понятия апноэ, диспnoэ, ортопnoэ и асфиксии.

Первый закон диффузии Фика

Первый закон диффузии Фика можно применять для описания протекания газообмена в легких. Величина потока диффузии оказывается

- пропорциональной разнице парциального давления;
- пропорциональной поверхности, сквозь которую проходит диффузия;
- обратно пропорциональной расстоянию, которое необходимо преодолевать диффундирующими молекулам.

Значение фактора пропорциональности K (коэффициента диффузии Krogh) для CO_2 примерно в 23 раза выше значения соответствующего коэффициента для O_2 .

Диффузионный газообмен

Особенности диффузионного газообмена:

- во время контакта, длящегося примерно 0,3–0,7 с, происходит полное выравнивание величин парциального давления в крови и соответствующих величин в альвеолярном воздухе;
- мерой протекания диффузии во всех участках легких служит интенсивность диффузии, которая обычно для взрослого человека в состоянии покоя составляет $30 \text{ мл}/(\text{мин}^{-1} \cdot \text{мм рт. ст.})$.

32.5. Перфузия легких и артериализация крови

Распределение кровотока в легких

Легочное кровоснабжение в разных участках легких неодинаково; в положении стоя нижняя половина легких кровоснабжается лучше, чем верхняя.

Величина гидродинамического сопротивления в легких. Величина перфузии легких, равная 5–6 л/мин, в состоянии покоя за счет перепада давления между легочной артерией и левым преддверием поддерживается на уровне только 8 мм рт. ст. (1 кПа) (см. 32.7). По сравнению с кровеносной системой в других частях тела сосуды в легких обладают очень низким гидродинамическим сопротивлением. Если во время тяжелой физической работы интенсивность кровоснабжения легких увеличивается в 4 раза относительно своего значения в состоянии покоя, то давление в легочной артерии поднимается при этом лишь в два раза. Это означает, что гидродинамическое сопротивление сосудов с усилением кровоснабжения падает. Уменьшение сопротивления происходит пассивно под действием самого поднимающегося давления за счет дилатации сосудов в легких и открывания резервных капилляров. В состоянии покоя кровью снабжаются примерно только 50% от всех имеющихся капилляров, но этот процент увеличивается вслед за растущей нагрузкой. Вместе с тем в легких увеличивается общая доступная для газообмена поверхность, а значит, и емкость диффузии (разд. 32.4), в результате чего потребление O_2 и отдача CO_2 могут быть увеличены в соответствии с текущими нуждами метаболизма.

Изменения гидродинамического сопротивления легких в ходе дыхательного цикла. На величину гидродинамического сопротивления сосудов в легких до определенной степени влияют дыхательные движения. При вдохе артерии и вены под влиянием растягивания окружающих их эластичных волокон расширяются. Тем не менее величина гидродинамического сопротивления в капиллярах повышается, так как они вытягиваются в длину и сужаются. Это влияние сопротивления в капиллярах оказывается более весомым, поэтому общее гидродинамическое сопротивление сосудов в легких при возрастании их объема увеличивается. Величина сопротивления в сосудах легких обычно меньше всего при дыхании в положении лежа в состоянии покоя.

Распределение кровотока. Для интенсивности легочного кровоснабжения свойственна сильная неоднородность в различных участках легких, что обусловлено главным образом принимаемой телом позой. В положении стоя нижняя половина легких кровоснабжается существенно лучше, чем верхняя. Причина этого заключается в разнице значений гидростатического давления между сосудами в нижней и верхней половинах соответственно, равняющейся 23 мм рт. ст. (3 кПа), которая возникает из-за различия в высоте их расположения, достигающей 30 см. Поэтому артериальное давление в верхних частях легких значительно меньше альвеолярного давления в нижних частях, в результате чего капилляры, находящиеся там, имеют гораздо более узкий просвет. У капилляров в ниж-

них частях легких, напротив, просвет широкий, так как внутреннее давление в сосудах пересиливает действующее извне альвеолярное давление. Вследствие такого характера изменения величины сопротивления интенсивность кровоснабжения легких по направлению от их нижних участков к верхним убывает почти линейно. Во время тяжелой физической работы, а кроме того, в положении лежа подобная неоднородность интенсивности кровоснабжения становится менее выраженной.

Локальные изменения величины перфузии легких

! Сокращение парциального давления O_2 в альвеолах ведет к констрикции в легочных артериолах и как следствие к уменьшению интенсивности легочного кровоснабжения.

Констрикция сосудов при гипоксии. Величина локальной перфузии легких подвержена влиянию соответствующих величин фракций дыхательных газов в граничащем с капиллярами альвеолярном пространстве. В частности, уменьшение парциального давления O_2 в каких-либо альвеолах вызывает констрикцию артериол в них и вместе с тем минимизацию интенсивности кровоснабжения этого участка (**рефлекс Эйлера–Лильестранда**). Обусловленное гипоксией повышение сопротивления предоставляет возможность перенаправлять кровоток, так чтобы кровоснабжение плохо вентилируемых участков легких ограничивалось, а хорошо вентилируемые участки кровоснабжались активно. Величина локальной легочной перфузии \dot{Q} , таким образом, способна до определенной степени подстраиваться в соответствии с интенсивностью альвеолярной вентиляции \dot{V}_A . Но этот механизм не может обеспечить того, чтобы на всей поверхности легких соотношение интенсивности вентиляции к перфузии было постоянным \dot{V}_A/\dot{Q} , особенно в случае развития каких-то патологий.

■■■ Механизм, обуславливающий при гипоксии сокращение клеток гладкой мускулатуры, окружающих те артерии, которые разветвляются затем на капилляры в легких, напоминает, вероятно, механизм передачи сигнала в чувствительных к O_2 сенсорных клетках *glomus caroticum* (разд. 33.3). В этом очевидную роль играет активность **NADPH-оксидазы**, которая в условиях гипоксии ведет к уменьшению образования активных форм O_2 . Из-за этого происходит закрытие калиевых каналов типа K_v , что вызывает деполяризацию клетки и тем самым способствует (посредством Ca^{2+} -каналов L-типа) проникновению в нее Ca^{2+} . Базоконстрикция при гипоксии находится под контролем еще и других посредников (NO, простагландин E1, эндотелин 1); это имеет важное медицинское значение, так как из-за их влияния при некоторых легочных заболеваниях может возникать пульмональная гипертония (разд. 32.7).

Венозно-артериальные шунты. В то время как преобладающая доля выталкиваемого сердцем объема крови имеет с альвеолами контакт достаточно длительный, чтобы до конца успевала пройти диффузия, в небольшой части

циркулирующей крови газообмен пройти не успевает. Это явление смешивания остающейся венозной крови непосредственно с артериальной кровью носит название **венозно-артериального шунта**. В частности, анатомически это смешивание обычно происходит в местах коротких перемычек между бронхиальными венами *vv. bronchiales* и впадающими в левое предсердие малыми сердечными венами (*vv. cordis minitiae = vv. thebesii*). Добавляющееся к этому физиологически обусловленное смешивание происходит в снабженных кровью, но не снажаемых кислородом альвеолах. Во всех этих случаях венозной крови удается в обход областей газообмена попасть непосредственно в артериальную систему. Хотя у здорового человека доля такой крови составляет только примерно 2% от всего выталкиваемого объема, парциальное давление O_2 в артериях вследствие этого все же примерно на 5–8 мм рт. ст. ниже, чем парциальное давление O_2 на концах легочных капилляров. При определенных обстоятельствах, в частности при врожденных пороках сердца (например, при пороке клапана желудочка) или при неправильном формировании сосудистой системы (например, при сохранившемся после рождения боталловом протоке), существенно большей доле венозной крови удается проникать в артериальную систему, что приводит к **гипоксии** (понижению парциального давления O_2 в крови), а также к **гиперкапнии** (повышению парциального давления CO_2).

Артериализация крови

! К важным факторам артериализации крови относятся интенсивность вентиляции, диффузия и перфузия, а также их локальное распределение (дистрибуция) по различным участкам легких.

Факторы артериализации. Под артериализацией крови понимают вызываемые протекающим в легких газообменом изменения величин парциальных давлений O_2 и CO_2 . К факторам, от которых преимущественно зависит степень артериализации крови, относятся интенсивность альвеолярной

вентиляции \dot{V}_A , перфузия легких \dot{Q} и интенсивность диффузии D_L (рис. 32.18). Как уже упоминалось, подсчет этих ненезависимых друг от друга величин не позволяет, однако, строго судить об эффективности дыхания. Лучшей мерой эффективности служат скорее взаимные отношения особых коэффициентов \dot{V}_A/\dot{Q} и D_L/\dot{Q} . Процесс артериализации, кроме того, подвержен влиянию **локальных отклонений значений (негомогенности)** интенсивности вентиляции, диффузии и перфузии. Эта неравномерность их распределения или **дистрибуции** уменьшает эффективность артериализации, т. е. ведет к снижению артериального парциального давления O_2 и к незначительному повышению артериального парциального давления CO_2 .

Неоднородность значений соотношения интенсивности вентиляции к перфузии в разных участках легких. Неоднородность распределения величины отношения \dot{V}_A/\dot{Q} имеет особое физиологическое значение как в норме, так и при патологиях. В положении стоя локальные отклонения отношения интенсивности вентиляции к перфузии вызываются главным образом неравномерной перфузией легких. Хотя интенсивность альвеолярной вентиляции в верхней половине легких также незначительно меньше, чем в нижней, это соотношение может считаться хорошей мерой перфузии данного участка легких.

Влияние неоднородности распределения ключевых для артериализации параметров на количество газов в крови. Влияние неоднородности распределения параметров в различных участках легких показано на рис. 32.19. Для лучшей наглядности представлено альвеолярное пространство в верхней и нижней половинах легких по отдельности. Указанные значения альвеолярной вентиляции и перфузии относятся к обоим легочным мешкам. На основании данных альвеолярное P_{O_2} составляет в верхних частях 114 мм рт. ст., а в нижних частях 92 мм рт. ст. Среднее альвеолярное P_{O_2} составляет в таком случае 102 мм рт. ст. при допущении о том, что вентиляция распределена равномерно. В различной степени артериализованная в верхних и нижних частях кровь после своего смешивания приобретает P_{O_2} , равное 97 мм рт. ст., причем здесь влияние величины перфузии нижних частей легких более выражено. Благодаря примеси венозной крови из-за наличия венозно-артериального шунта величина P_{O_2} падает еще на 5 мм рт. ст., так что в артериях она составляет только 92 мм рт. ст. Несмотря на то что во всех частях легких P_{O_2} в капиллярах теоретически должно полностью выравниваться с P_{O_2} , в альвеолярном пространстве в действительности из-за неоднородности условий для диффузии и венозно-артериального шунта итоговое артериальное P_{O_2} остается примерно на 10 мм рт. ст. ниже, чем среднее P_{O_2} в альвеолярном пространстве.

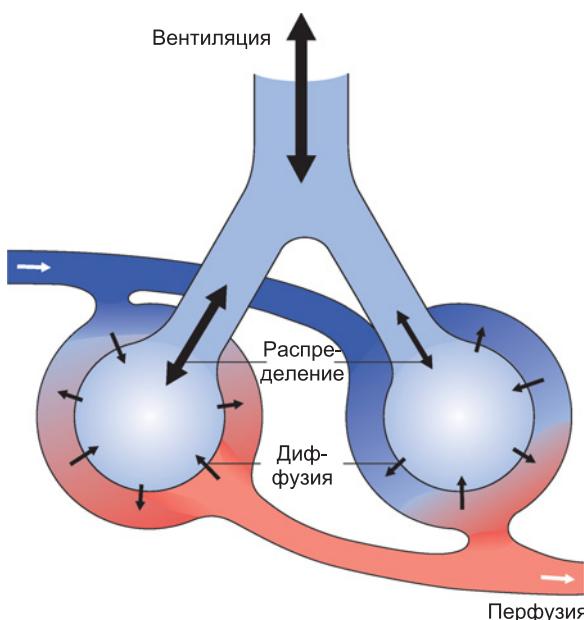


Рис. 32.18. Схема влияния различных факторов на эффективность артериализации крови в легких

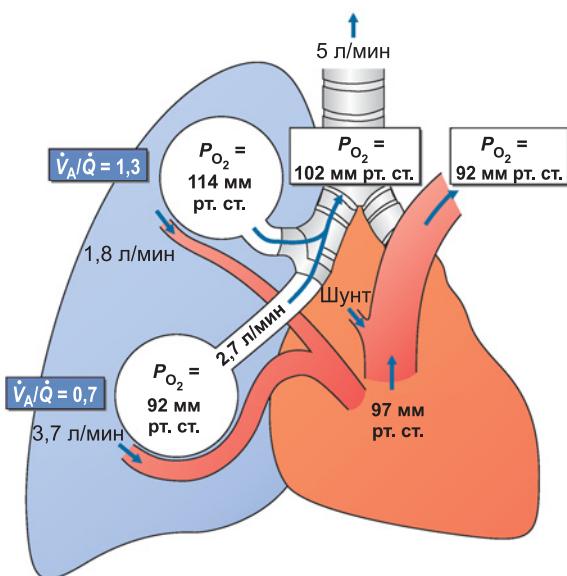


Рис. 32.19. Влияние локальной неоднородности условий в легких на артериализацию крови. В некотором приближении легкие можно разделить на две половины, характеризующиеся разной степенью снабжения как воздухом, так и кровью; указанные величины интенсивности альвеолярной вентиляции и перфузии относятся к обоим легочным мешкам. Вследствие неоднородности условий и наличия венозно-артериальных шунтов между величинами парциального давления O_2 в альвеолярном пространстве и артериальной крови сохраняется разница в 10 мм рт. ст.

По тем же причинам происходит подъем величины P_{CO_2} в артериальной крови, который, впрочем, настолько незначителен, что им можно пренебречь.

Парциальное давление газов в артериальной крови

! Величины парциального давления газов зависят от возраста человека и поддаются определению при помощи газовых электродов.

Количество газов в артериальной крови.

Главным результатом процесса дыхания является установление соответствующих уровней величин парциального давления O_2 и CO_2 в артериях. Обе величины служат общими маркерами для оценки эффективности функционирования легких. Поэтому необходимо знать их «нормативные» значения. Как почти все биологические величины, количество содержащихся в крови газов несколько варьирует в зависимости от физиологического состояния.

Зависимость от возраста. В то время как артериальное парциальное давление O_2 у здоровых молодых людей составляет в среднем 90 мм рт. ст. (12 кПа), к 40 годам эта величина уменьшается приблизительно до 80 мм рт. ст. (10,6 кПа), а к 70 годам — до 70 мм рт. ст. (9,3 кПа). Это понижение артериального парциального давления O_2 с возрастом, вероятно, сопряжено с усилением не-

равномерности распределения параметров, влияющих на протекание диффузии в легких. Артериальное парциальное давление CO_2 , у молодых людей составляющее примерно 40 мм рт. ст. (5,3 кПа), напротив, с возрастом изменяется крайне мало.

Измерение количества газов в артериальной крови. Основным инструментом для определения артериального парциального давления O_2 на сегодняшний день является главным образом полярографический метод (рис. 32.20, слева). В раствор электролита помещают измерительный электрод (из платины или золота) и электрод сравнения, связанные с источником напряжения (напряжение поляризации 0,6 В). Если молекулам O_2 удается через проницаемую для них пластиковую перегородку достичь поверхности состоящего из какого-либо благородного металла электрода, они принимают на нем отрицательный заряд. Происходящие при этом перемещения заряда, ввиду того что электрическая цепь закрыта, можно измерять при помощи амперметра. Сила тока напрямую зависит от количества молекул O_2 , которым путем диффузии удалось достичь поверхности электрода, и поэтому пропорциональна парциальному давлению O_2 в растворе. Электроды в аппарате измерения подобной конструкции расположены настолько близко друг к другу, что для измерения парциального давления O_2 достаточно всего нескольких капель артериальной крови. У пациентов с нормальной циркуляцией крови, как правило, пробу можно забирать из хорошо снабженной сосудами мочки уха, при этом важно следить за тем, чтобы к крови в процессе помещения ее в аппарат измерения не было доступа воздуха. Измерение артериального парциального давления CO_2 можно также выполнять с использованием очень маленьких взятых для анализа проб крови (рис. 32.20, справа). Здесь используется аппарат с электродами, который может применяться и для определения pH , однако существенно, что до начала анализа пробы крови предварительно ограничивается проницаемой для газов пластиковой перегородкой. Благодаря тому что мембрана непроницаема для ионов, на величину pH раствора электролита ($NaHCO_3$) могут влиять только изменения величины парциального давления CO_2 в пробе крови. Поэтому после некоторой надлежащей калибровки электрометрические показания начинают непосредственно означать величину парциального давления CO_2 в крови.

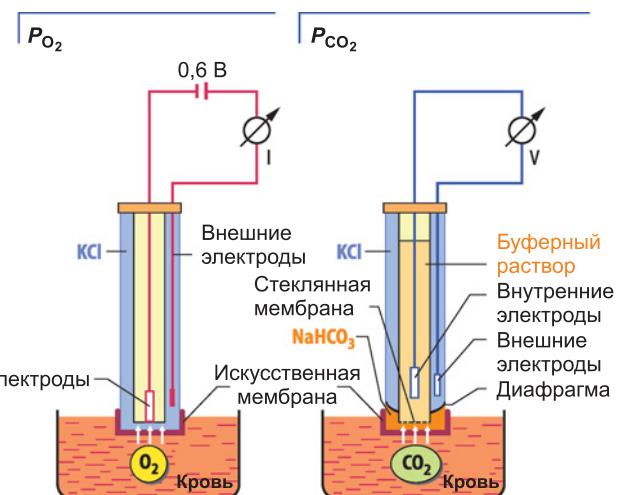


Рис. 32.20. Схема измерительных приборов для определения величин парциального давления O_2 (слева) и парциального давления CO_2 (справа) в крови

32.7. Пульмональная гипертония

Определение патологии. При определенных заболеваниях легких кровяное давление в легочных артериях может отчетливо возрастать. Диагноз «пульмональная гипертония» означает, что среднее значение давления в легочных артериях в состоянии покоя достигает свыше 20 мм рт. ст. (в то время как нормативный показатель составляет 14 мм рт. ст.).

Причины. Наряду с избыточным накоплением крови в левой половине сердца (в частности, при левосторонней сердечной недостаточности) пульмональная гипертония может быть вызвана чрезмерно сильными сокращениями правого желудочка сердца. Такое усиление сокращения правой половины сердца встречается, к примеру, в качестве ответа на возрастающую нагрузку, если при врожденном пороке сердечной перегородки кровь способна перетекать непосредственно из левого желудочка сердца в правый (левосторонне-правосторонний шунт).

Наиболее распространенной причиной пульмональной гипертонии тем не менее служит **повышение гидродинамического сопротивления сосудов легких**. Это может быть вызвано сокращением числа легочных капилляров, например при эмфиземе легких (см. 32.2) или при фиброзе легких (см. 32.5), приводящим к уменьшению суммарного поперечного сечения сосудов легких. Число снабжаемых кровью капилляров уменьшается и в том случае, если образовавшиеся в легочной артерии тромбы отрываются и увлекаются кровотоком (эмболия легочной артерии). Но пульмональную гипертонию могут вызывать также расстройства вентиляции легких или пребывание на большой высоте над уровнем моря: понижение альвеолярного парциального давления O_2 ведет в этих случаях к вазоконстрикции легочных артериол (рефлекс Эйлера–Лильбестранда). Наконец, возрастание вязкости крови (при полиглобулии; разд. 23.3) также повышает гидродинамическое сопротивление в сосудистой системе легких. Повышение сопротивления ведет к хронической чрезмерной нагрузке на правую половину сердца, что сопровождается гипертрофией или дилатацией миокарда желудочка (синдром **легочного сердца, cor pulmonale**).

Коротко

Перфузия легких

На легочное кровоснабжение влияют различные факторы. Сосудистая система в легких обладает сравнительно **небольшим гидродинамическим сопротивлением**. При повышении давления в легочных артериях в процессе тяжелой физической работы первое время величина сопротивления уменьшается, так как само давление пассивно расширяет сосуды и приводит к открыванию резервных капилляров. При **вертикальном положении тела (ортостазе)** из-за разницы в значениях гидростатического давления более низко располагающиеся

участки легких кровоснабжаются существенно лучше, чем верхние. Альвеолярная гиповентиляция приводит к обусловленной гипоксией констрикции артериол и вместе с тем к повышению их гидродинамического сопротивления, так что кровоснабжение приспосабливается к уменьшенной вентиляции (рефлекс Эйлера–Лильбестранда). Малая доля циркулирующей крови (2%) не принимает участия в газообмене (венозно-артериальный шunt при перфузии).

Артериализация крови

Под артериализацией крови понимают изменение величин парциального давления O_2 и CO_2 в результате протекания газообмена в легких. На значение парциального давления, устанавливающееся после прохождения крови по капиллярам в легких, влияют на величины альвеолярной вентиляции, перфузии легких, интенсивности диффузии, распределения (дистрибуция) этих величин.

В верхних участках легких величина соотношения перфузии к интенсивности вентиляции и соответственно величина альвеолярного парциального давления O_2 больше, чем в нижних участках легких. После смешивания артериализованной крови из всех участков легких и добавления к ней примеси венозной крови по венозно-артериальным шунтам итоговая величина артериального парциального давления O_2 оказывается примерно на 10 мм рт. ст. меньше средней величины альвеолярного парциального давления O_2 .

У молодых людей артериальное парциальное давление O_2 составляет примерно 90 мм рт. ст. Эта величина уменьшается с возрастом.

Литература

- Dietl P (2010) Cellular and molecular biology of the pulmonary alveolar epithelium in health and disease. *Cell Physiol Biochem* 25: 1–166
- Lumb AB (2005) Nunn's applied respiratory physiology. Butterworth-Heinemann, Oxford
- Matthys H, Seeger W (2001) Klinische Pneumologie. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 6 Suppl: 5
- Thews G, Ulmer WT (1991) Atemwege und Lunge. In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg) Pathophysiologie des Menschen. VCH, Weinheim
- Ulmer WT, Nolte D, Lecheler J, Schäfer T (2001) Die Lungenfunktion. Thieme, Stuttgart
- West JB (2008) Respiratory physiology. The essentials. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- West JB (2008) Pulmonary pathophysiology. The essentials. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Глава 33

Регуляция дыхания

Диттельм В. Рихтер

Введение

Новорожденный, внешне выглядевший здоровым грудной ребенок был уложен спать и вскоре после этого обнаружен мертвым в положении лежа на животе с влажным лицом. Подобная смерть является проявлением синдрома внезапной детской смерти (*sudden infant death syndrome, SIDS*).

Интенсивный поиск причин SIDS врачами всего мира позволил выявить несколько факторов, которые могут приводить к нарушениям у младенцев работы нервных центров, регулирующих дыхание, среди которых положение лежа на животе, лихорадка или гипертермия, инфекции верхних дыхательных путей и развитие каких-либо патологий.

Вероятно, наступлению полного коллапса кардиореспираторных функций предшествует гипоксия в центральной нервной системе из-за торможения главных дыхательных центров. Следует полагать, что здесь играют роль глубокое рефлекторное ингибирование и/или расстройство передачи синапсов между нервными клетками дыхательных центров.

и диафрагмы. Работой **ритмично возрастающих, а затем снова уменьшающихся сокращений** инспираторных, а также экспираторных дыхательных мышц управляют специальные центры в нервной системе.

Механизм снабжения легких воздухом функционально подразделен на две фазы: **вдох** (инспирация) и **выдох** (экспирация; [рис. 33.1Б](#)). В состоянии покоя они плавно переходят друг в друга под влиянием дыхательных движений, происходящих с частотой 10–15 в минуту. Дыхательный цикл в состоянии покоя продолжается в целом 4–6 с ($t_{\text{сов}}$): на фазу инспирации приходится 1,5–2,5 с (t_1), а на фазу экспирации – 2,5–3,5 с (t_E). Как видно, в состоянии покоя (эупноэ) выдох длится сравнительно долго.

В ходе постинспираторной фазы дыхания дыхательный цикл обеспечивается главным образом контролируемым расслаблением инспираторной мускулатуры. Экспираторные мышцы активируются только ближе к концу выдоха. Активные экспираторные движения слабо выражены, при обследовании едва заметны (вы можете убедиться в этом на собственных брюшных мышцах) и продолжаются самое большее 10% времени от всего дыхательного цикла.

Цикл дыхательного ритма состоит из трех фаз: **инспирации (фаза I)**, **пассивной экспирации (E_1 , постинспирация, или фаза PI)** и **активной экспирации (E_2)**.

33.1. Дыхательный ритм

Фазы дыхания

! Цикл дыхательного ритма состоит из трех фаз: инспирации (вдох), постинспирации (пассивный выдох) и активной экспирации (активный выдох).

Снабжение легких воздухом. Процесс газообмена в легких основан на непрерывном снабжении легких воздухом, что обеспечивается периодическими дыхательными движениями грудной клетки

■ Терморегуляционное дыхание. При поверхностном учащенном дыхании (сравнимом с **терморегуляционным дыханием** у других животных) в дыхательном цикле остаются только две фазы цикла: инспирация и постинспирация ([рис. 33.2Б](#)). При быстром дыхании с тремя фазами в цикле, включающем активным выдох, увеличенная продукция CO_2 ведет к **респираторному алкалозу** и как следствие к уменьшению кровоснабжения мозга, что субъективно ощущается как чувство усталости.

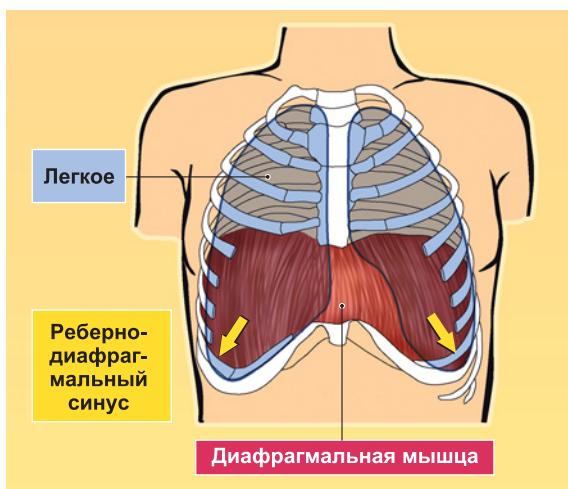
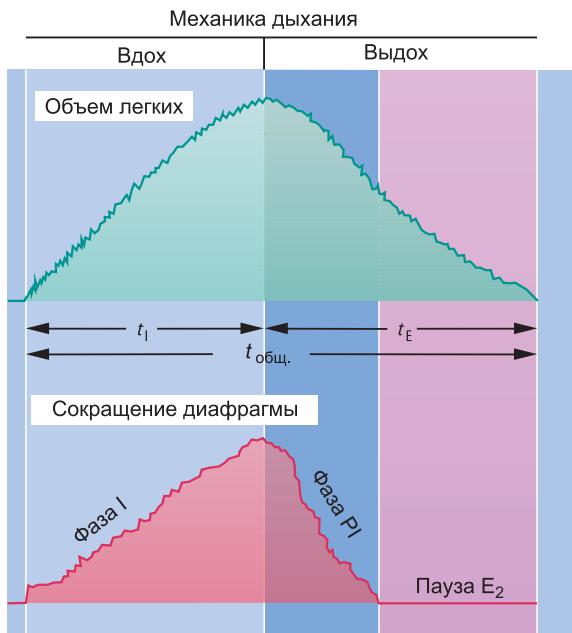
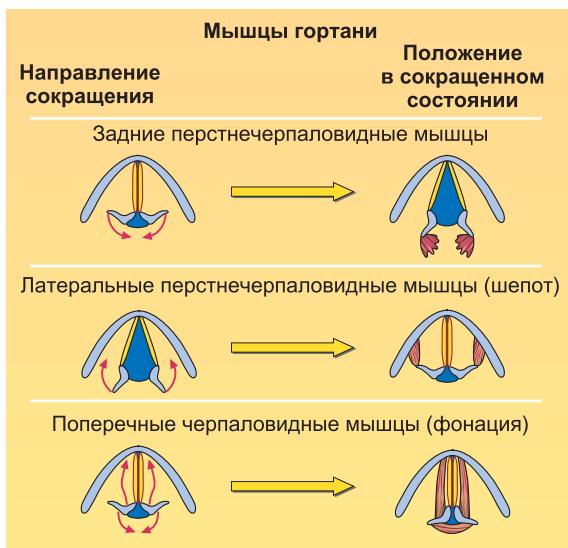
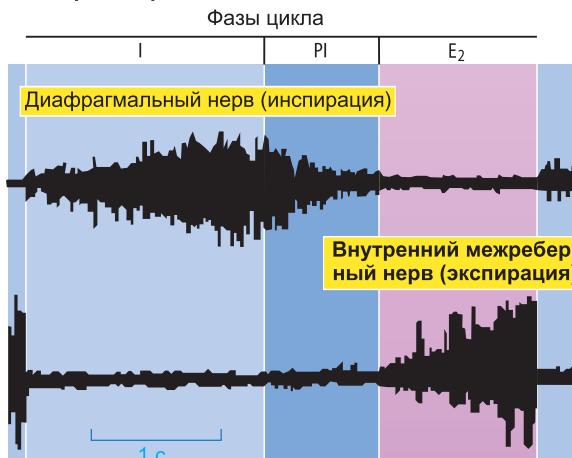
А Мышцы при вдохе**Б Дыхательные движения****Г Вокализация****В Нервный ритм**

Рис. 33.1. Механика дыхания. А. Инспираторный мускул. Самой важной инспираторной мышцей является диафрагма. При ее сокращении освобождается дополнительное большое пространство, куда могут растягиваться легкие (показано стрелками). Б. Дыхательные движения. Цикл дыхательных движений состоит из фаз вдоха и выдоха. Дыхательный ритм на уровне нервной регуляции, напротив, представляет собой цикл из трех фаз: инспирации (фаза I), постинспираторной релаксации инспираторных мышц (фаза PI) и активной инспирации (фаза E₂), в ходе которой инспираторные мышцы остаются расслабленными. Объем легких возрастает вплоть до своего максимума к концу фазы инспирации, а в ходе фаз постинспирации и активной экспирации снова уменьшается. В. Нервный ритм. Степень возбуждения нервов, отвечающих за инспирацию, в ходе этой фазы повышается, а затем при постинспирации понижается. Во время активного выдоха они не находятся в состоянии возбуждения. В ходе третьей фазы возбуждаются экспираторные нервы, иннервирующие mm. *intercostales interni*. Г. Вокализация. Для степени напряжения мускулатуры гортани характерна зависимость от фазы дыхания: во время фазы инспирации активируются задние перстнечерпаловидные мышцы (mm. *cricoarytenoidei posteriores*), раскрывая голосовую щель. Во время постинспирации сокращаются латеральные перстнечерпаловидные мышцы (mm. *cricoarytenoidei laterales*) и поперечные черпаловидные мышцы (m. *arytenoideus transversus*), сужая голосовую щель. Более сильное их сокращение в ходе постинспирации позволяет осуществлять фонацию

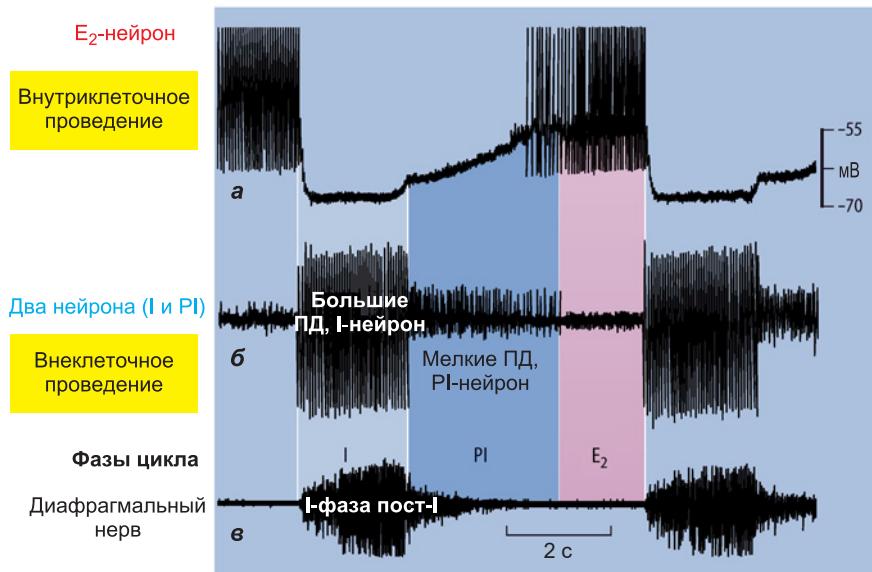
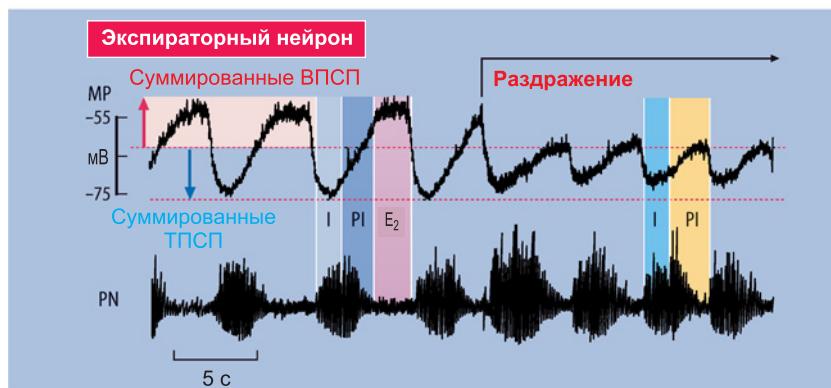
А Три фазы цикла при нормальном дыхании**Б Две фазы цикла при быстром дыхании**

Рис. 33.2. Фазы цикла нервного дыхательного ритма. А. Три фазы дыхательного цикла при нормальном дыхании. Нормальный дыхательный цикл протекает в три фазы: инспирация (I), постинспирация (PI) и экспирация (E_2). Различные типы нейронов (графики потенциалов а–в) в дыхательных центрах специфическим образом последовательно возбуждают или тормозят друг друга. Экспираторные нейроны (a) находятся в ходе фазы инспирации в состоянии максимальной заторможенности (в то время как инспираторные нейроны возбуждены (что соответствует высоким потенциалам действия относительно межклеточного пространства на графиках потенциалов б и в), и потенциалы на их мембранных гиперполяризованы. Во время постинспирации начинают возбуждаться соответственно постинспираторные нейроны (что соответствует небольшим потенциалам действия относительно межклеточного пространства на графиках потенциалов б и в), они менее подвержены торможению, и потенциалы на их мембранных начинают деполяризовываться. Во время экспирации они более не тормозятся и получают, кроме того, возбуждающие сигналы от других экспираторных нейронов. Проведение потенциала действия по диафрагмальному нерву (*n. phrenicus*) является типичным проявлением инспираторно-постинспираторной нервной активности. **Б. Две фазы дыхательного цикла при терморегуляционном дыхании.** У некоторых животных особый способ дыхания может играть роль и в терморегуляции. Терморегуляционное дыхание – это дыхательный ритм, представляющий собой цикл из двух фаз: инспирации и постинспирации. Активного выдоха не происходит, так как в противном случае возникли бы нарушения кислотно-основного баланса (см. текст). В динамике степени возбуждения *n. phrenicus* (PN) и экспираторных нейронов наблюдаются лишь инспираторные и постинспираторные колебания потенциала мембрани. В части Б представлены сопровождающие терморегуляционное дыхание изменения электрического напряжения при проведении афферентного сигнала от легких в *n. vagus*.

Дыхательные движения

! Вентиляция легких осуществляется за счет ритмичных инспираторных и экспираторных движений; первая фаза выдоха представляет собой постинспирацию, в ходе которой происходит постепенное контролируемое ослабление силы сокращения инспираторных мышц.

Движения, обеспечивающие вдох. Плавность вдоха достигается за счет линейно нарастающей степени возбуждения (инспираторный рAMP; рис. 33.1В, 33.2А) нервов, управляющих движениями инспираторных мышц *nn. phrenici* и *nn. intercostales externi*, расположенных в верхних сегментах груди. Возбуждение этих нервов ведет к постепенному увеличению степени сокращения диафрагмы, сопровождающемуся все большим опусканием ее купола (рис. 33.1А), и освобождением большего пространства для расширения легких (в частности, добавлением *recessus costodiaphragmaticus*). В то же время за счет работы наружных межреберных мышц расширяется грудная клетка.

Движения, сопровождающие пассивный выдох. Фаза выдоха наступает уже тогда, когда степень сокращения инспираторных мышц уменьшается лишь незначительно, так как начиная с этого момента объем грудной клетки на основании сжатия растянутых эластичных элементов как в легком, так и в самой грудной клетке будет снова уменьшаться (рис. 33.1Б, В). Первая фаза выдоха происходит пассивно, без активизации экспираторных мышц. В эту фазу происходит не резкое, а хорошо контролируемое расслабление инспираторных мышц (**постинспираторная релаксация**) (рис. 33.1В, 33.2А).

Движения, обеспечивающие активный выдох. Следующая, вторая фаза выдоха (E_2) происходит **активно** (рис. 33.1В, 33.2А) за счет подключения экспираторных дыхательных мышц (*mm. intercostalis interni*) в нижних сегментах груди, а также экспираторных брюшных и поясничных мышц (*m. abdominis transversus*, *m. abdominis obliquus*, *m. quadratus lumborum*). За счет создаваемого благодаря их сокращению повышенного давления в брюшной полости купол диафрагмы выталкивается наружу (рис. 33.1А).

Постинспирация

! Постинспирация играет важную роль не только в управлении процессом протекания вдоха и выдоха, но и в адаптации кардиореспираторных функций к меняющимся условиям, и даже влияет на моторику; кроме того, тонкая иннервация аддукторов гортани позволяет во время нее осуществлять фонацию.

Постинспирация стабилизирует дыхательный ритм, так как в нее переходит абсолютно каждая фаза вдоха. Вместе с тем она влияет на многие другие формы моторной активности, благодаря тому что оказывает ингибирующий эффект на ретикулярную формацию (*formatio reticularis*).

Фонация. Во время инспирации аддукторы гортани (*mm. cricoarytenoidei posteriores*) непроизвольно сильно сокращаются. Голосовая щель раскрывается для того, чтобы величина аэродинамического сопротивления против устремляющегося в легкие потока воздуха была наименьшей (рис. 33.1Г). Во время постинспирации активируются другие аддукторы гортани (*m. cricoarytenoideus lateralis*, *m. arytenoideus transversus*), из-за чего голосовая щель оказывается суженной (рис. 33.1Г). Поток воздуха при пассивном выдохе вследствие этого будет затормаживаться и может по желанию человека благодаря тонкой иннервации гортани и аддукторов голосовых связок использоваться для фонации. Активное сокращение экспираторных мышц создает дополнительный поток воздуха, который, впрочем, плохо поддается регулированию и используется прежде всего при разговоре или пении.

Краткая приостановка дыхания после постинспирации может использоваться для выражения испуга, нетерпения, равно как и для других различных эмоциональных реакций. При сконцентрированной тонкомоторной работе мы нередко останавливаем дыхание, чтобы улучшить целенаправленные движения. В йоге при обучении контролю дыхания протекание постинспирации может управляться осознанно. При нырянии **нырятельный рефлекс** приводит к закрыванию голосовой щели, ингибиованию дыхания и снижению частоты сердечных сокращений. Возможно также, что этот рефлекс в качестве патологического проявления имеет отношение к синдрому внезапной детской смерти (SIDS, см. введение).

■■■ Японский стиль стрельбы из лука. Описывая движения и действия, необходимые для мастерского обращения с луком, философ Эуген Херринг отмечал особое значение фазы постинспирации для задержки дыхания: «Вдох, — сказал мастер однажды — сковывает и связывает. При задержке же дыхания все происходит должным образом и выдох проистекает полностью, и в это время преодолеваются все трудности».

Коротко

Дыхательный ритм

Дыхательный ритм, контролируемый нервной системой, представляет собой цикл из трех фаз:

- В ходе инспирации (фаза I) происходит вдох. Одновременно с вдохом сильно сокращается диафрагма.
- В ходе постинспирации (Р1) начинается пассивный выдох (фаза E_1). Эта фаза стабилизирует

дыхательный ритм, так как в нее переходит абсолютно каждая фаза инспирации.

- Активный выдох в ходе второй части экспирации (фаза E₂) обеспечивается сокращением экспираторных брюшных и поясничных мышц.

33.2. Дыхательные центры

Отвечающие за дыхание отделы в стволе мозга

! Дыхательный ритм возникает в билатерально расположенных нервных сетях респираторных нейронов в вентролateralных частях продолговатого мозга (*medulla oblongata*).

Вентральная респираторная группа. Создание и поддержание дыхательного ритма (ритмогенез) является функцией билатерально расположенных сетей центральных дыхательных (респираторных) групп (ВДГ, или VRG, от англ. *ventral respiratory group*) нейронов, включающих пребетцингеров комплекс (prae-Botzinger complex, PBC) и располагающихся поблизости от ростровентральных зон продолговатого мозга (*rostroventrolateral medulla*, RVLM; см. разд. о регулировании кровообращения). Нейроны VRG тесно взаимодействуют друг с другом в пределах сети и, кроме того, посредством многих синаптических контактов функционально связаны с другими нейронными сетями. В частности, они связаны с сетями, регулирующими тонус бронхиальной мускулатуры, и сетями, регулирующими активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (**кардиореспираторное сопряжение**).

Кроме того, в зонах, соседствующих с VRG, локализованы **структуры, отвечающие за хемочувствительность в центральной нервной системе** (рис. 33.3, справа).

Комплекс Бетцингера. В составе VRG различают более рострально расположенный комплекс Бетцингера и располагающуюся каудальнее уровня задвижки (*obex*) продолговатого мозга часть, включающую пребетцингеров комплекс. VRG в пространственном отношении расположена близко к *nucl. ambiguus* (рис. 33.3, справа), в котором локализованы мотонейроны глотки и гортани. В непосредственной близости от *nucl. ambiguus* расположены также бронхомоторные нейроны.

Парафациальная респираторная группа. Ростральнее в стволе мозга расположены парафациальные (т. е. локализованные возле ядер лицевого нерва *n. facialis*) зоны неясного назначения (*parafacial respiratory group*, pFRG). В них локализованы экспираторные нейроны, которые также являются водителями дыхатель-

ного ритма. Механизм их работы до конца еще не выяснен.

Дорсальная респираторная группа. Несмотря на название, нейроны дорсальной дыхательной (респираторной) группы (ДДГ или DRG, *dorsal respiratory group*) расположены вентральнее ядра одиночного пути (*nucl. tractus solitarius*, TS или NTS) и в ритмогенезе не участвуют. Наряду с ретикулоспинальными инспираторными «проводящими» нейронами, содержащимися в NTS (рис. 33.3, справа), это крайне важные вставочные нейроны в схеме некоторых рефлексов (рефлексы хеморецепторов, рефлекс Геринга–Брайера, а также рефлексы кашля и чихания), принимающие афферентные сигналы от дыхательных путей, легких и кровеносной системы. Они способствуют **рефлекторному приспособлению** процессов дыхания и кровообращения к текущим условиям. Вблизи от NTS, а именно в **дорсальном ядре блуждающего нерва** *n. vagus* сосредоточены **нейроны** этого нерва, **иннервирующие сердце** (рис. 33.3, слева).

Респираторная группа моста мозга (*pontine respiratory group*, PRG). Часть респираторных сетей расположена в парабрахиальном ядре *nucl. parabrachialis* и в ядре Келлика–Фузе (*nucl. Kolliker–Fuse*) в мосте мозга. Они также не задействованы в первичном ритмогенезе, но могут оказывать на него важный модифицирующий эффект: компенсировать тормозящие сигналы, поступающие из респираторных сетей. Ход постинспирации и гармоничность дыхательного ритма отчетливо нарушаются, если эти нейроны в респираторных группах моста по каким-то причинам прекращают свою работу (рис. 33.3, справа).

Голубое пятно. Нейроны, расположенные в голубом пятне (*locus coeruleus*) (рис. 33.3, справа), могут изменять активность нейронов в респираторных и кардиоваскулярных сетях. Некоторые из нейронов в *locus coeruleus*, помимо этого, обладают чувствительностью по отношению к CO₂ и ввиду этого способствуют центральной хемочувствительности.

Классы респираторных нейронов

! В составе расположенных в продолговатом мозге респираторных сетей различают инспираторные, постинспираторные и экспираторные классы нейронов.

Классификация респираторных нейронов. В респираторных сетях можно выделить три различных класса нейронов (рис. 33.3). Они соединены друг с другом синаптическими контактами и посредством направляемых по ним сигналов способствуют смене друг у друга фазы возбуждения и фазы торможения:

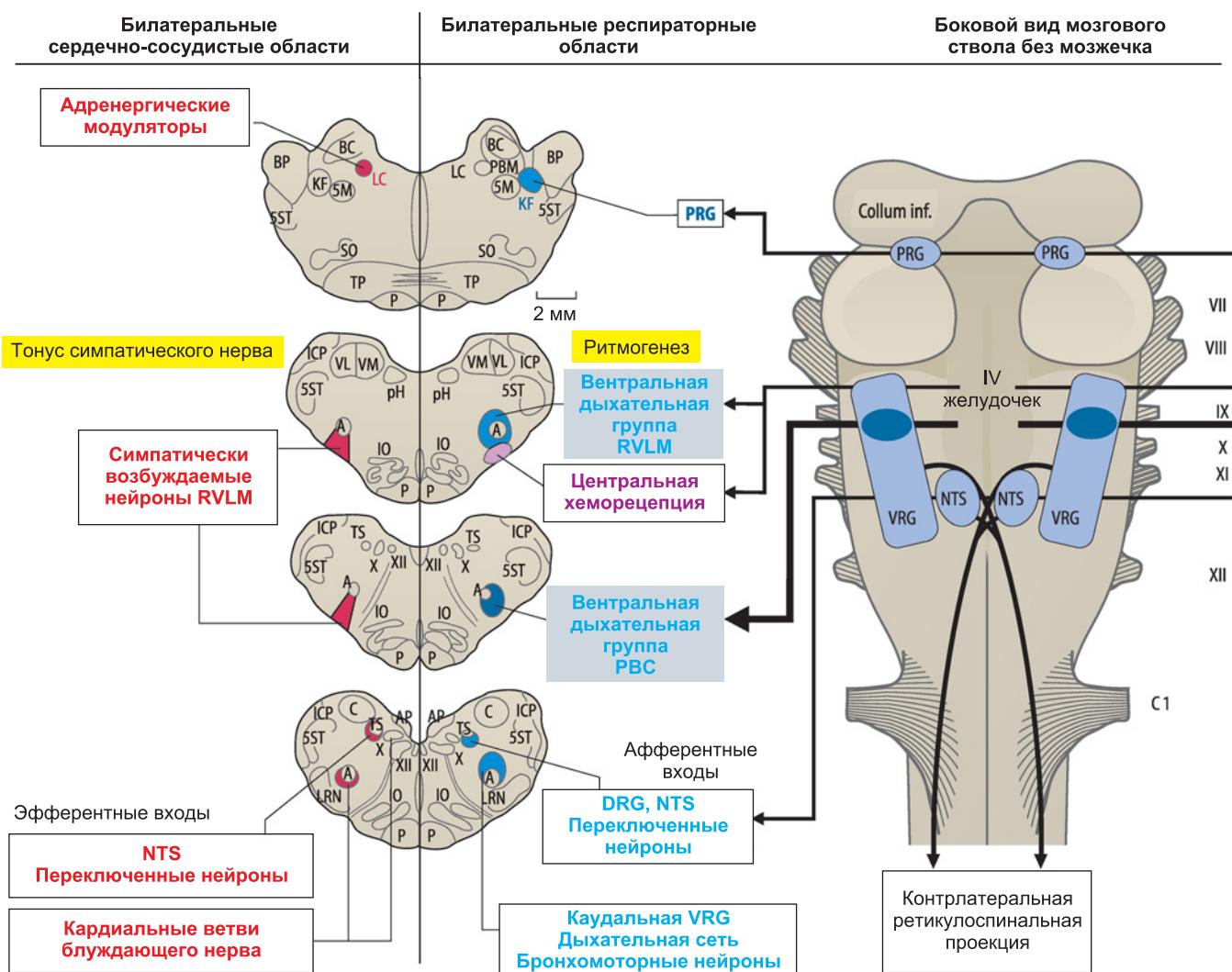
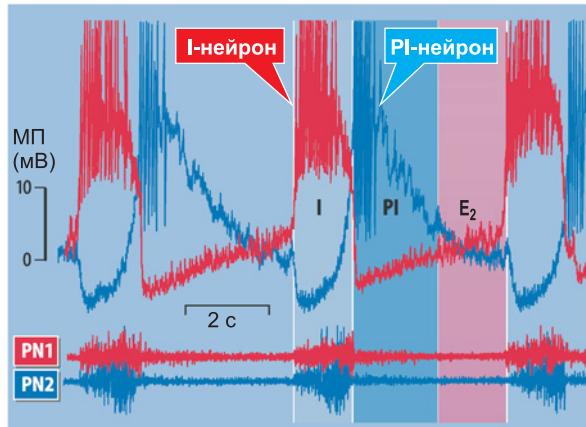


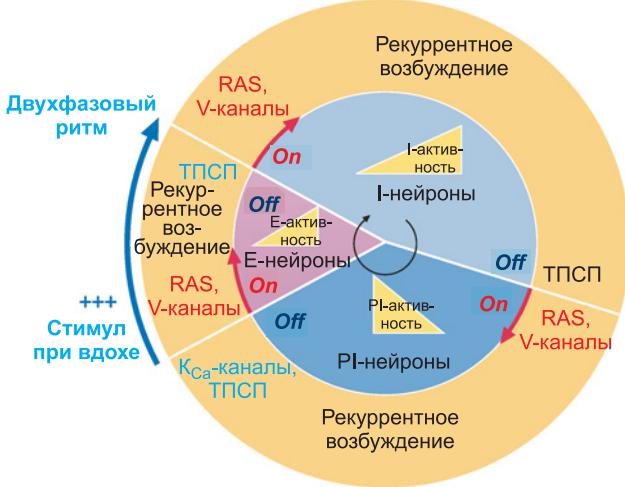
Рис. 33.3. Локализация кардиореспираторных сетей в продолговатом мозге (*medulla oblongata*) и мосте мозга (*pontus*). На рисунке справа локализация групп респираторных нейронов показана в виде проекции на дорсальную поверхность ствола мозга. Показан уровень, на котором сделаны поперечные срезы, представленные слева. Следует обратить внимание на близость расположения к респираторным кардиоваскулярным сетям. Как респираторные, так и кардиоваскулярные сети имеют билатерально-симметричное расположение. Возникновение дыхательного ритма происходит, вероятно, в РВС. 5M — *nucl. motorius trigemini*, двигательное ядро тройничного нерва; 5 ST — *tractus spinalis trigemini*, спинальный тракт тройничного нерва; А — *nucl. ambiguus*; AP — *area postrema*; BC — *brachium conjunctivum*; BP — *brachium pontis*; С — *nucl. cuneatus*; coll. inf. — *colliculus inferior*; DRG — дорсальная респираторная группа; ICP — *pedunculus cerebelli inferior*, нижние ножки мозга; IO — *nucl. olivaris inferior*, нижнее ядро оливы; KF — *nucl. Kolliker-Fuse*, ядро Келликера-Фузе; LC — *locus coeruleus*, голубое пятно; LRN — *nucl. reticularis lateralis*, латеральное ретикулярное ядро; NTS — *nucl. tractus solitarius*, ядро одиночного пути; Р — *tractus pyramidalis*, пирамидальный тракт; РВС — *prae-Botzinger complex*, пребетцинеров комплекс; РВМ — *nucl. parabrachialis medialis*, медиальное перибраниальное ядро; РН — *nucl. praepositus hypoglossi*, препозитарное ядро подъязычного нерва; РРГ — *pontin respiratory group*, респираторная группа моста мозга; РВЛМ — *rostroventrolateral medulla*, ростровентральные зоны продолговатого мозга; SO — *nucl. olivaris superior*, верхнее ядро оливы; ТВ — *corpus trapezoideum*, трапециевидное тело; ТС — *tractus solitarius*, одиночный путь; VL — *nucl. vestibularis lateralis*, латеральное вестибулярное ядро; VM — *nucl. vestibularis medialis*, медиальное вестибулярное ядро; VRG — вентральная дыхательная группа; Х — *nucl. dorsalis vagi*, дорсальное ядро блуждающего нерва; XII — *nucl. hypoglossi*, ядро подъязычного нерва

- **инспираторные (I) нейроны** активны в ходе фазы инспирации;
 - **постинспираторные (PI) нейроны** активны в ходе первой, пассивной фазы выдоха (постинспирации);
 - **экспираторные (E₂) нейроны** возбуждаются во время второй, активной фазы выдоха.
- Дальнейшее деление внутри классов нейронов. Наряду с нейронами (*a*), чья степень возбуждения в ходе всей фазы нарастает линейно (линейные I-нейроны), различают также инспираторные нейроны (*b*), начинающие возбуждаться не задолго до начала фазы инспирации (пре-I-нейроны), нейроны (*c*), возбуждающиеся в начале фазы инспирации (инициаторные I-нейроны) и нейроны (*e*), активные в конце фазы инспирации (терминальные I-нейроны).

A Первичные осцилляторы



B Модель осцилляции



циала на мембране останавливаются на «мертвой точке» **происходящие колебания активности**. Начало разрядки потенциалов класса нейронов (*on*) стимулируется активацией зависящих от значения напряжения ионных каналов (V-каналов). Кроме того, постоянные возбуждающие стимулы поступают к ним из *formatio reticularis* (*retikular activate system*, RAS). Если класс нейронов один раз активируется до приближения к пороговому уровню, то за счет рекуррентных связей в синергически взаимодействующих в его пределах популяциях нейронов нарастание ВПСП происходит уже долговременно, складываясь из «линейной» деполяризации и частоты разрядки напряжения. Только постинспираторные нейроны демонстрируют затухающие пики активности, так как они относительно быстро адаптируются. Фаза активности затем вызывается (*off*) либо наступающим рекуррентным торможением (в классах инспираторных нейронов) либо Ca^{2+} -зависимой адаптацией (притоком Ca^{2+} по кальциевым каналам) (в классах респираторных нейронов)

Схема координации нейронных сетей

! Производимый активностью нейронов центральной респираторной группы (VRG) ритм по ретикулоспинальным проводящим путям передается мотонейронам спинного мозга.

Сети респираторных нейронов активируются под влиянием возбуждающих сигналов от хеморецепторов и спонтанной активности *formatio reticularis* (*retikular activate system*, RAS), а также коры и многих других супраспинальных областей (например, гипоталамуса). При прекращении поступления стимулов, что может быть, например, следствием сильной гипервентиляции (рис. 33.4Б),

Б Гипервентиляция апноэ

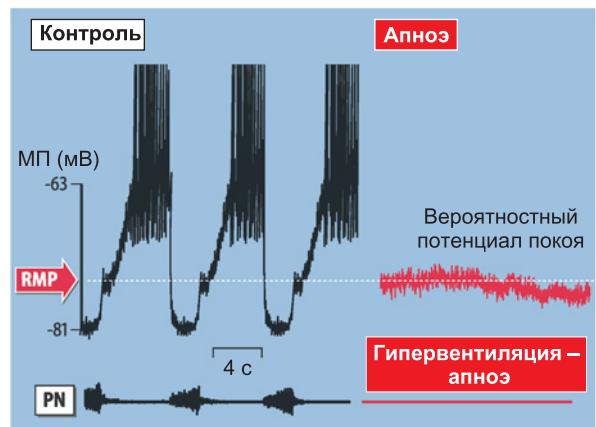


Рис. 33.4. Клеточные процессы, обеспечивающие ритмогенез. **А. Первичная осцилляция.** Первичная осцилляция в респираторных сетях — следствие попаренных фаз активности инспираторных и постинспираторных нейронов. Оба класса нейронов имеют между собой антигонистические обратные взаимосвязи. Это обусловлено тем, что одному классу нейронов за счет синаптических контактов передается сигнал торможения, как только другой класс нейронов возбуждается. **Б. Колебания значений потенциала на мембране в местах синаптических контактов.** Активность экспираторных нейронов определяется исключительно соотношением количества приходящих на них возбуждающих и тормозящих синаптических сигналов, вызывающих колебания потенциала на мембране. Если воспринимаемый хеморецепторами стимул (например, при гипервентиляции легких обогащенным кислородом воздухом) ослабевает, то значения потен-

(красная стрелка слева). **В. Схема, иллюстрирующая** потенциалов класса нейронов (*on*) стимулируется активацией зависящих от значения напряжения ионных каналов (V-каналов). Кроме того, постоянные возбуждающие стимулы поступают к ним из *formatio reticularis* (*retikular activate system*, RAS). Если класс нейронов один раз активируется до приближения к пороговому уровню, то за счет рекуррентных связей в синергически взаимодействующих в его пределах популяциях нейронов нарастание ВПСП происходит уже долговременно, складываясь из «линейной» деполяризации и частоты разрядки напряжения. Только постинспираторные нейроны демонстрируют затухающие пики активности, так как они относительно быстро адаптируются. Фаза активности затем вызывается (*off*) либо наступающим рекуррентным торможением (в классах инспираторных нейронов) либо Ca^{2+} -зависимой адаптацией (притоком Ca^{2+} по кальциевым каналам) (в классах респираторных нейронов)

дыхание может стать беспорядочным и более слабым, вплоть до его полной остановки (апноэ). Наряду с этим к ним могут поступать и тормозящие сигналы, например от чувствительных ветвей тройничного нерва, иннервирующих лицо и нос, которые при нырянии блокируют дыхание (рефлекс ныряния).

По специфическим синаптическим связям различным классам респираторных нейронов сообщаются возбуждающие постсинаптические потенциалы (глутаматергические ВПСП) или тормозные постсинаптические потенциалы (глицинергические и ГАМКергические ТПСП). Временной и пространственный характер распространения постсинаптических потенциалов приводит к периодическим колебаниям потенциала на мемbrane и во время приближения деполяризации к пороговому значению к серийным разрядкам напряжения в виде потенциалов действия («щеточные» участки осциллограмм на рис. 33.4 А).

Управление мотонейронами в спинном мозге. «Выводящие» нейроны в генерирующих ритм как инспираторных, так и экспираторных сетях связаны с аксонами, входящими в состав ретикулоспинальных проводящих путей (рис. 33.3). Они активируют дыхательную мускулатуру посредством мотонейронов в спинном мозге через моно- и олигосинаптические связи. Активность инспираторных нейронов в ретикулоспинальных проводящих путях имеет наряду с инспираторной постинспираторную составляющую. Это обуславливает наличие двух фаз активации инспираторных мотонейронов и мышц — инспираторной и постинспираторной.

Респираторная соиннервация. Совместная иннервация характерна для респираторных нейронов моста мозга, а также мотонейронов в гортанном ядре блуждающего нерва (*vagal laryngeal*) и ядре подъязычного (*hypoglossal*) нерва в стволе мозга.

Благодаря синхронной соиннервации мотонейронами в головных нервах (IX, X, XII), а также моторными нейронами в бронхах тонус языка, глотки, гортани и бронхиальной мускулатуры обеспечивается ритмичность дыхания, за счет чего регулируется объем потока воздуха в верхних воздушноносных путях или сила аэродинамического сопротивления, оказываемая ему (см. 33.1).

Респираторные нейроны, принадлежащие РВС, находятся, кроме того, вблизи от билатерально расположенных кардиоваскулярных сетей (рис. 33.3А), чья активность в результате может изменяться благодаря синаптическим контактам под влиянием респираторных сетей. Симпатоэкспираторные нейроны демонстрируют отчетливое повышение активности во время вдоха, а нейроны в сердце, входящие в состав блуждающего нерва, активируются преимущественно во время постинспирации. В этом проявляется сопряженный характер **кардиореспираторной регуляции**, недвусмысленно

выражающийся в добавок к этому в колебаниях артериального давления и сердечных аритмиях, обусловленных респираторными причинами.

Ритмогенез дыхания

! В основе механизма ритмогенеза лежит взаимодействие вызываемых синаптическими сигналами изменения значений потенциала на мемbrane и изменения степени проницаемости мембранны, зависящих от значений напряжения, в инспираторных и постинспираторных нейронах.

Респираторный ритм возникает в норме как следствие периодических изменений заряда на мемbrane в нейронах, принадлежащих к инспираторным и постинспираторным классам. Экспираторные классы нейронов, напротив, в силу необходимости превышения порога возбудимости не активируются.

Респираторные нейроны в условиях *in vivo* не проявляют качеств водителей ритма. Их активность определяется исключительно принимаемыми возбуждающими и тормозящими синаптическими сигналами. Основой ритмогенеза являются также возбуждающие и тормозящие синаптические взаимодействия между нейронами VRG и определяемая степенью их активности регуляция зависящих от уровня напряжения ионных каналов вовлеченных нейронов.

Временная и пространственная суммация ВПСП или ТПСП отвечает за протекание колебаний значения потенциала на мемbrane с большим периодом. Если стимулы от хеморецепторов и ретикулярной формации затухают, потенциал на мембранах нейронов стабилизируется на «мертвой точке», составляющей примерно -70 мВ (рис. 33.4), что может привести к апноэ. Это подтверждает жизненно важное значение поступающих возбуждающих стимулов от хеморецепторов по афферентным нервам и от *formatio reticularis* (рис. 33.4). Респираторная сеть служит также мишенью многих нейронных систем, принадлежащие им респираторные нейроны и синаптические взаимодействия между ними очень сильно подвержены влиянию высвобождаемых нейромодуляторов (серотонина, дофамина, норадреналина, эндорфинов), из-за чего те способны изменять дыхательный ритм.

Управление фазой инспирации. Инспирация начинается тогда, когда инспираторные нейроны больше не тормозятся синаптическими сигналами от экспираторных (или постэкспираторных) нейронов. Из-за уменьшения степени ингибирующей гиперполяризации мембранны активируются различные зависящие от напряжения ионные каналы: возникают неспециализированный поток I_h , поток CaT с низким порогом и персистирующий поток Nap . Этот направленный внутрь поток ионов

усиливает деполяризацию мембранны, начинается дезингибирирование, и происходит превышение порога (*ребаунд*) и возбуждение I-нейронов (*on* обозначает включение; рис. 33.4).

Серия инспираторных потенциалов действия возникает из-за постсинаптической суммации поступающих рекуррентных возбуждающих синаптических сигналов от других инспираторных нейронов и прекращается ингибирированием через синапсы.

Благодаря положительной обратной связи посредством обмена возбуждающими синаптическими глутаматергическими сигналами между синергически взаимодействующими нейронами I-нейроны постепенно наращивают общую степень своей активности. Однако несмотря на то что степень их активности непрерывно возрастает, она не растет экспоненциально, поскольку внутри этой сети существует поток и тормозных сигналов, исходящих от ранних пре-I-нейронов (тормозных интернейронов). Результатом этой **синаптической интеграции** является линейный характер протекания деполяризации и частоты разрядки напряжения в линейных I-нейронах. Наконец, активируются и терминальные интернейроны, что ведет к первоначальному, еще обратимому, ингибирированию линейных I-нейронов.

В продолжение всей фазы инспирации E₂- и PI-нейроны остаются синаптически заторможенными I-нейронами (*off* обозначает выключение инспираторных и постинспираторных нейронов; нейромедиторами служат ГАМК и глицин).

Управление фазой постинспирации. Кратковременное прекращение инспираторной активности в ходе продолжительной фазы инспирации ведет к растормаживанию (**дезингибирированию**) PI-нейронов. Вследствие этого поступающие к PI-нейронам возбуждающие синаптические сигналы способны давать должный эффект. Они представляют собой афферентные сигналы от рецепторов растяжения легких в момент их максимальной активации, а также исходят от ретикулярной активирующей системы. В результате происходит резкая деполяризация мембранны, затем возникает быстрое превышение порога и последующее за ним возбуждение PI-нейронов.

Постинспираторные нейроны необратимо тормозят I-нейроны и исключают тем самым возможность немедленного повтора вдоха; начинается постинспирация. Все остальные нейроны респираторных сетей и нейроны, принадлежащие RAS, также затормаживаются.

Фаза постинспирации автоматически заканчивается, если адаптация PI-нейронов не компенсирует усиленное поступление возбуждающих сигналов (например, поступающих от коры полушарий при разговоре или от лимбической системы в случае приостановки дыхания из-за испуга).

Управление фазой экспирации. Наступление фазы активного выдоха (фаза E₂) также происходит через дезингибирирование, в этом случае за счет прекращения ингибирирования PI-нейронами остальных нейронов. Фаза E₂ заканчивается, как только возбуждаются пре-I-нейроны, которые через синапсы тормозят E₂-нейроны (**прекращение** выдоха). В свою очередь, при прекращении торможения E₂-нейронами (дезингибирирование) I-нейроны последние могут инициировать следующий дыхательный цикл.

Фаза выдоха E₂. К превышению порога и возбуждению экспираторных нейронов приводят возбуждающие сигналы от RAS, а также синаптическая активация периферическими афферентными нейронами (например, бронхиальными рецепторами). Как только происходит возбуждение, экспираторные нейроны затормаживают и инспирационные, и постинспирационные нейроны.

Дыхание с двумя активными фазами. При определенных условиях фаза активного выдоха может полностью отсутствовать. Под влиянием супрамедуллярных структур ЦНС (коры полушарий, лимбической системы, гипоталамуса) или срабатывания рефлексов (например, при лихорадке или поступлении афферентного сигнала от ноцицепторов при восприятии боли) может происходить усиленная активация части инспираторных и постинспираторных сетей. Подобная активация уже может вызывать повторное наступление инспирации немедленно после прекращения постинспирации. Активность респираторных сетей «осциллирует» в таком случае между двумя фазами дыхательного цикла, инспирацией и постинспирацией, в то время как фаза E₂ отсутствует. Этот факт демонстрирует, что первичный осциллятор в принципе может существовать за счет антагонистических взаимодействий инспираторных и постинспираторных нейронов (рис. 33.4A).

Расстройство дыхательного ритма

■ Дыхательный ритм из-за различных патологических состояний может нарушаться. В диагностическом смысле важно, с какой именно фазой цикла связано отклонение от нормы.

Учащенное дыхание. Учащенное (поверхностное) дыхание может быть следствием сердечной недостаточности, отека легких, повышенной температуры, патологических процессов в стволе мозга и психических заболеваний (рис. 33.5).

Большое дыхание Куссмауля. Первым признаком ацидозного расстройства кислотно-основного баланса (диабетическая кома, ацидоз при почечной недостаточности) служит более частое и ускоренное дыхание Куссмауля. Подобное дыхание может, однако, быть признаком артериальной

гипоксии, гиперкапнии и отравлений (салициловой кислотой, метанолом).

Апнеуз. При нарушении кровоснабжения продолговатого мозга и Варолиева моста зачастую время, затрачиваемое на осуществление инспираторных движений, аномально удлиняется, что служит признаком (инспираторного) апнейстического, или заторможенного, дыханием.

Дыхание Бийота. При нарушениях работы мозга в области ствола мозга, менингитах и повышенном внутричерепном давлении дыхательные движения могут осуществляться не регулярно,



Рис. 33.5. Нарушения дыхательного ритма. На рисунке слева схематично представлены виды активности диафрагмального нерва *n. phrenicus*, встречающиеся при различных нарушениях дыхания (справа). Следует обратить внимание на временной масштаб

а периодически и вовсе приостанавливаться. Такая клиническая картина характерна для **атактического** дыхания, или дыхания Биота.

Дыхание Чайна–Стокса. Дыхательные движения с периодически нарастающей и спадающей амплитудой типичны для дыхания Чайна–Стокса. Его можно наблюдать в незначительной степени во время сна, при пребывании на больших высотах и в особенно выраженным виде при сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся хронической артериальной гипоксией, диффузными процессами в мозге, при кровоизлиянии, а также при отравлениях опиумными препаратами.

Сглаженное дыхание. При ознобе и заболеваниях, сопровождающихся демиелинизацией нервных волокон, в большинстве случаев можно, напротив, наблюдать регулярное, но поверхностное дыхание.

Апноэ. Апноэ представляет собой особенно сильно проявляющееся и важное в диагностическом смысле нарушение дыхания. Короткие периоды апноэ обычны для нормального дыхания спящих новорожденных детей и не относятся к патологическим проявлениям.

Длительные периоды апноэ — это признак нарушения энергоснабжения ствола мозга или последствие неправильных или не вполне сложившихся механизмов регуляции дыхания при недостатке центральных хеморецепторов (синдром проклятия Ундины, названный так по имени героини одноименной повести Жана Жироду). Продолжительная и тяжелая гипоксия и вызываемое ею апноэ также, вероятно, ответственны за скоропостижную смерть в раннем детском возрасте (**синдром внезапной детской смерти**). Изначально, по всей видимости, апноэ как рефлекторная реакция связано прежде всего с автоматической приостановкой дыхания **при рефлексе ныряния** (см. выше), в осуществлении которого оно принимает участие. При положении лежа на животе этот рефлекс у спящих младенцев стимулируется образованием водного конденсата в лицевой области (см. 33.1).

Затрудненное дыхание. При затрудненном дыхании у человека можно наблюдать лишь отрывистые короткие инспирационные движения. Оно служит признаком нарушения дыхания во время агонии. Вдох происходит все реже и становится все более слабым, а затем наступает **терминальное апноэ**.

Смерть мозга. Не стоит забывать, что отсутствие каких-либо дыхательные движения не обязательно означает необратимое повреждение дыхательных центров и, таким образом, смерть мозга. Обратимое апноэ может возникать как следствие срабатывания рефлексов, гипоксии и/или высвобождения эндогенных нейромодуляторов (например, аденоцина, эндорфинов) и продолжаться при этом чрезвычайно долго.

33.1. Апноэ

Апноэ (буквально «бездыханность») — это остановка дыхания. Оно может встречаться в различных повседневных ситуациях, в частности при испуге, а также как последствие рефлексов (ныряния, удушения, давления или аспирации). В результате любой приостановки дыхания снижается величина артериального парциального давления O_2 (P_{O_2}) и поднимается артериальное парциальное давление CO_2 . Допустимый срок протекания этого процесса крайне ограничен (10–30 с), поэтому вскоре после приостановки начинается углубленное дыхание. Длительная приостановка угрожает гипоксией и опасна для жизни. Для установления диагноза важно обратить внимание на повторяющиеся без видимой причины периоды апноэ, которые продолжаются дольше 20 с.

Клинически важна форма апноэ, возникающего во время сна. Для синдрома ночного апноэ характерен такой тип дыхания, при котором во время сна снова и снова происходят его приостановки, продолжающиеся свыше 10 с, что в продолжение одной ночи может повторяться многократно. В качестве патологии расценивается появление более 10 пауз в час.

Причины. Наиболее распространено «обструктивное» ночное апноэ, при котором верхние дыхательные пути суживаются в основном из-за нарушения развития, наличия воспаления, опухоли или из-за жировых отложений. Верхние дыхательные пути могут также значительно сужаться, если во время сна ослабевают мышцы глотки и языка. Опускание языка вниз может привести к полному перемещению верхних дыхательных путей. Срабатывавшие при этом ларингеальные рефлексы и подъем P_{CO_2} ведут к тому, что человек просыпается и дышит с трудом. В целом все это приводит не только к повторному падению P_{CO_2} , но и к хронической бессоннице.

Диагностика. Признаками синдрома ночного апноэ могут служить дневная сонливость, головные боли при пробуждении, раздражение и повышенное артериальное давление неясной этиологии. Подробный опрос пациента, а также его партнера может предоставить важную информацию, так как партнер или партнерша нередко могут сообщить о нерегулярном храпе, прерывающемся на продолжительные паузы в дыхании. Возможно, стоит обратить внимание на имеющиеся сопутствующие заболевания, такие как повышенное артериальное давление или сердечная недостаточность, а также на принимаемые медикаменты. Обследование у отоларинголога позволяет исключить наличие злокачественных образований в верхних дыхательных путях или иных структур, ограничивающих их просвет (например, аденоидов).

Терапия. Пациентам, имеющим избыточный вес, рекомендуется его сбросить. Следует избегать употребления алкоголя, а также успокоительных

средств и снотворных. Эффективный метод лечения апноэ — вентиляция под давлением через маску, или СРАР-терапия (от англ. *continuous positive airway pressure*). При помощи положительного регулируемого давления, развиваемого специальным аппаратом, дыхательные пути остаются открытыми, что позволяет избежать их перекрывания. Оперативное вмешательство оправдано только в отдельных случаях, например при подтвержденных патологических изменениях. Для их устранения применяют увулопалатофаригопластику, удаление аденоидов или глоточной миндалины или выпрямление искривленной носовой перегородки.

Коротко

Дыхательные центры

Дыхательный ритм возникает в билатерально-симметрично расположенных сетях респираторных нейронов, находящихся в продолговатом мозге (*medulla oblongata*), которые носят название центральной респираторной группы (VRG).

VRG содержит три различных класса нейронов, соединенных друг с другом синапсами:

- инспираторные нейроны, активные во время вдоха;
- постинспираторные нейроны, возбуждающиеся во время пассивного выдоха;
- эспираторные нейроны, возбуждающиеся во время активного выдоха.

Для этих нейронов характерна ритмичная активность; ритм по ретикулоспинальным путям передается мотонейронам в двигательной коре.

Ритмогенез

Дыхательный ритм представляет собой первичную осцилляцию смены активности инспираторных и постинспираторных классов нейронов. Важную роль играет принцип растормаживания (дезингибирования). Так, инспирация начинается, когда инспираторные нейроны не ингибируются притоком синаптических сигналов от экспираторных (или постинспираторных) нейронов.

Сбои в этих процессах ведут к нарушениям ритма.

33.3. Химический контроль дыхания

Периферические или артериальные хеморецепторы

К дыхательному центру в *medulla oblongata* от хеморецепторов в артериях поступает информация об отклонениях в концентрации газов в артериальной крови.

Отклонения концентрации газов в артериальной крови воздействуют на респираторные нейроны и посредством этого влияют на процесс дыхания. В дыхательный центр в *medulla oblongata* информа-

ция о концентрации CO_2 , O_2 и H^+ -ионов в крови поступает от периферических хеморецепторов. Наряду с этим в стволе мозга имеются и свои (центральные) хемочувствительные зоны (см. ниже).

Рецепторы O_2 представляют собой **клетки I типа** в каротидных (*glomera carotica*) и аортальных тельцах (*glomera aortica*). Тельца расположены в местах переплетения сосудов и кровоснабжаются от маленьких боковых ветвей находящихся рядом крупных артерий. Они кровоснабжаются лучше органов в нашем организме (интенсивность кровоснабжения составляет свыше $20 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$; для сравнения интенсивность кровоснабжения мозга составляет $0,8 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$) и поэтому как нельзя лучше приспособлены для измерения парциального давления газов в крови. По афферентным нервным волокнам возбуждающий сигнал передается нейронам дорсальной респираторной группы (DRG) и далее в дыхательный центр.

Артериальные хеморецепторы находятся в билатерально расположенных каротидных тельцах, залегающих в месте бифуркации общей сонной артерии (*a. carotis communis*) на наружную сонную артерию (*a. carotis externa*) и внутреннюю сонную артерию (*a. carotis interna*). Каротидные тельца иннервируются первом синуса сонной артерии, являющимся ветвию языкошеечного нерва (*n. glossopharyngeus (IX)*). Другие хеморецепторы находятся в аортальных тельцах, расположенных вдоль дуги аорты и правой подключичной артерии (*a. subclavia*) и иннервирующихся первом аорты, который является ветвию *n. laryngeus superior* (рис. 33.6А).

На понижение артериального P_{O_2} , возрастание P_{CO_2} или концентрации ионов H^+ сенсорные клетки отвечают деполяризацией мембрани и высвобождением нейромедиаторов. Одновременно выбрасываются дофамин и АТФ. АТФ активирует ионотропные рецепторы P_2X (представляющие собой неспецифические катионные каналы) и возбуждает этим афферентные нервные волокна, в то время как дофамин является эффективным сопутствующим нейромодулятором (рис. 33.6).

Чувствительность хеморецепторов к O_2 . Порог возбуждения рецепторов O_2 соответствует значению артериального P_{O_2} около 110 мм рт. ст. Чувствительность клеток аортальных и каротидных телец к O_2 так высока, что они активируются при еще нормальном артериальном P_{O_2} , равном 95–100 мм рт. ст. Чувствительность к O_2 обусловлена особенностями цитохрома a_{592} , обладающего низкой способностью к связыванию O_2 . Чувствительность к O_2 любых других клеток тела существенно ниже (критическое значение P_{O_2} для митохондрий, например, равно 1 мм рт. ст.).

Цитохром a_{592} . Аффинность цитохрома a_{592} к O_2 столь незначительна, что его окислительно-восстановительный статус оказывается завышенным уже при нормальных значениях P_{O_2} . При

сильной гипоксии, помимо прочего, происходит разложение **цитохрома a_3 — оксигеназного комплекса**. Все это ведет к уменьшению митохондриального трансмембранныго потенциала (МТР) и к уменьшению емкости Ca^{2+} -буфера в митохондриях. Вследствие этого возрастает концентрация Ca^{2+} в цитозоле, что увеличивает скорость высвобождения медиаторов клетками каротидных и аортальных телец (рис. 33.6В).

Второй сигнальный путь реализуется через НАДФН-оксидазы. При недостатке кислорода кислородные радикалы генерируются этими оксидазами в малых количествах. Из-за повышенного образования сероводородных мостиков в плазмалемме клеток каротидных или аортальных телец чувствительные к O_2 K^+ -каналы закрываются, что ведет к деполяризации клеток и в свою очередь влечет за собой активацию зависящих от потенциала на мемbrane Ca^{2+} -каналов. Из-за этого в клетку устремляется поток внеклеточного Ca^{2+} , что приводит к подъему концентрации Ca^{2+} в цитозоле и усилению выброса медиаторов.

Чувствительность артериальных хеморецепторов к CO_2 и H^+ . Степень чувствительности к CO_2 и H^+ основывается, вероятно, в первую очередь на закислении цитозоля сенсорных клеток. Закисление приводит к нарушениям функционирования K^+ - и Ca^{2+} -каналов, а также систем транспорта ионов в плазмалемме клеток (Na^+/H^+ -обменника и $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника), что ведет к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , а также увеличению интенсивности экзоцитоза медиаторов.

Клетки каротидных или аортальных телец по своему строению являются вторичными рецепторными и потому не обладают собственными аксонами. Индуцированное гипоксией повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле активирует синапсы в афферентных нервных волокнах (вторичные нейроны), по ним проходит возбуждение, и эта информация посредством вставочных нейронов передается далее в *nuc. tractus solitarius* в *medulla oblongata* (рис. 33.6Г, 33.7). Здесь активирующиеся интернейроны при помощи синапсов включают в работу уже всю респираторную сеть. Происходит повышение степени возбуждения респираторных нейронов всех классов.

Кривые ответных изменений концентрации газов

Установлению оптимального уровня интенсивности вентиляции способствуют артериальные и центральные хеморецепторы и хемочувствительные структуры в стволе мозга.

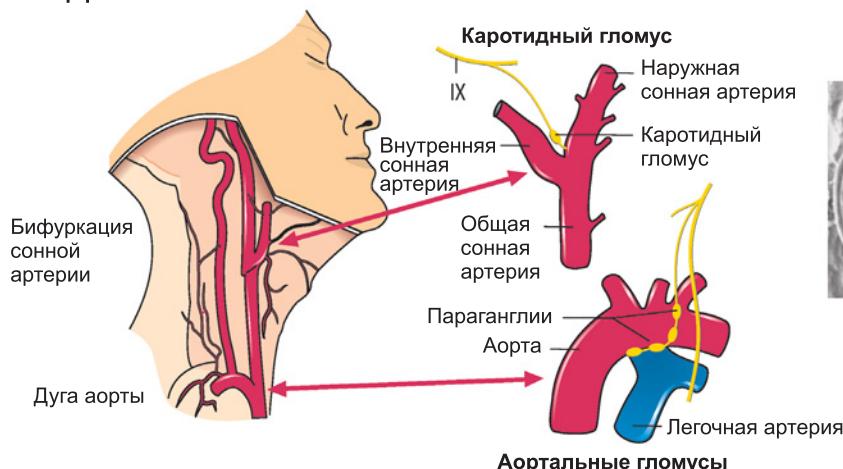
Информация об изменениях концентрации газов в крови, поставляемая афферентными нервами, служит основанием для изменения интенсивности вентиляции легких (адаптации вентиляции). Понижение артериального P_{O_2} (гипоксия) и повышение артериального P_{CO_2} (гиперкарпния) ведут, в частности, к повышению мгновенного дыхательного объе-

ма (кривая отклика на O_2 или на CO_2). Отчетливое усиление вентиляции происходит также при ацидоze (падении артериального pH; см. кривую отклика на pH).

Изменение вентиляции при колебаниях парциального давления CO_2 . Действенным стимулом для усиления дыхания служит показатель артериального P_{CO_2} . Как видно из кривой отклика на уровень CO_2 (рис. 33.8), при артериальном P_{CO_2} , равном 60–70 мм рт. ст., минутный дыхательный

объем может доходить до 70–80 л/мин. Величина этого соотношения демонстрирует высокий вклад артериального P_{CO_2} в регулирование дыхания; она составляет примерно 2–3 л · мин⁻¹ · мм рт. ст.⁻¹. Повышенное значение парциального давления связано с чувством одышки (диспноэ; см. 33.3). При значениях артериального P_{CO_2} выше 70 мм рт. ст. начинает проявляться наркотическое воздействие CO_2 и интенсивность вентиляции снова падает (см. 33.2).

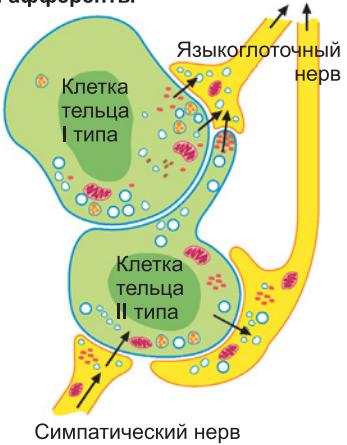
A Морфология



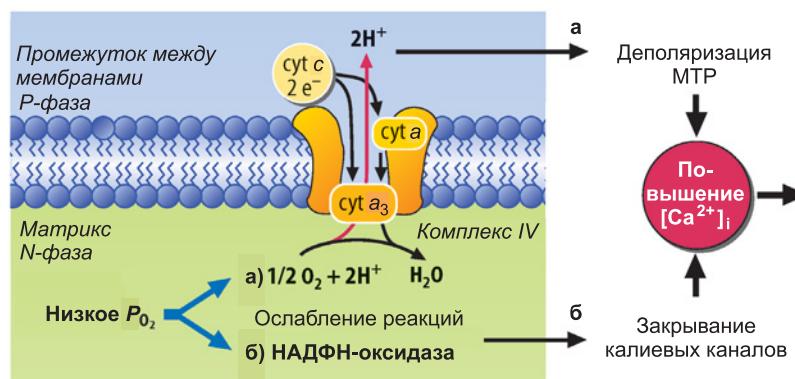
Б Тельце



Сенсорные клетки и афференты



В Передача сигнала



Г Кодирование сигнала

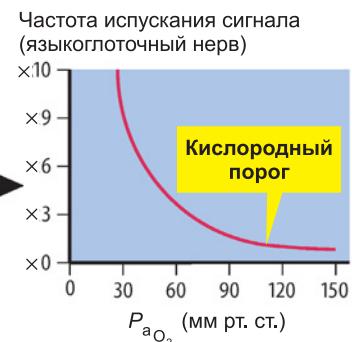


Рис. 33.6. Артериальные хеморецепторы. **А.** Артериальные хеморецепторы расположены в каротидных тельцах (*glomera carotica*) и в других тельцах, находящихся вокруг дуги аорты или близко от места отхождения подключичной артерии (*a. subclavia*). Афферентные нервные волокна проходят по билатерально расположенным нервам синуса сонной артерии к *nn. glossopharyngei* или по билатерально расположенным нервам аорты и *nn. laryngei superiores* — к *nn. vagi* и подходят к различным нейронам в *nuclei tractus solitarii* (NTS). **Б.** Артериальные и каротидные тельца очень хорошо кровоснабжаются. Клетки тельца I типа расположены в непосредственной близости от капилляров, они и представляют собой артериальные хеморецепторы. Клетки тельца II типа (нижняя клетка, обрабатывающая сигналы) уже не являются собственно хеморецепторами, а несут вспомогательные функции (По данным: Acker, институт им. Макса Планка, Дортмунд). **В.** В клетках тельца I типа имеется цитохром *a*₅₉₂, обладающей удивительно низкой аффинностью к O_2 . Кроме того, чувствительные к O_2 K^+ -каналы в них контролируются (ингибируются) напрямую НАДФН-оксидазой. Механизм хеморецепции можно описать как молекулярно-биологический каскад внутриклеточных реакций (см. текст). **Г.** Частота испускания сигналов изолированным стимулируемым *glomus caroticum* к афферентным волокнам многократно повышается, как только артериальное P_{O_2} снижается до значения около 110 мм рт. ст. («кислородный порог» хеморецепции). При снижающемся артериальном P_{O_2} интенсивность испускания сигналов растет экспоненциально

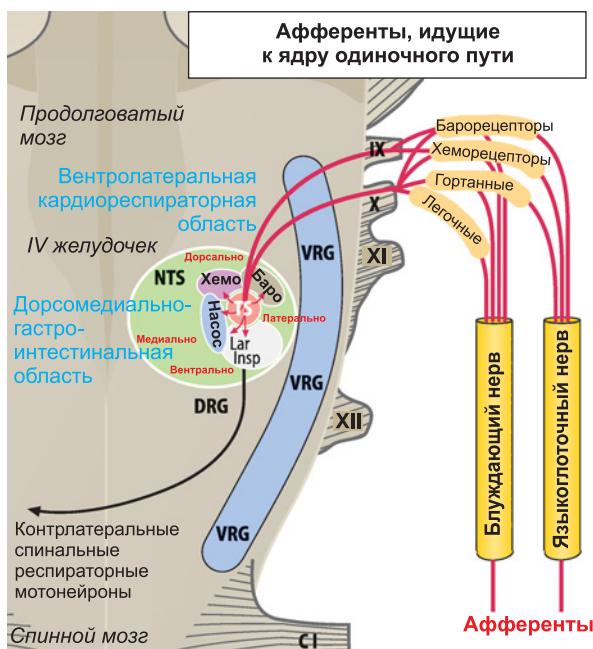


Рис. 33.7. Прохождение афферентного сигнала по *tractus solitarius*. Афферентную иннервацию дыхательного тракта и легких (ларингеальную и пульмональную афферентную иннервацию), а также афферентную иннервацию артериальных хеморецепторов и барорецепторов обеспечивают *n. glossopharyngeus* совместно с *nn. vagi*, которые подходят к *nucleus tractus solitarius* (NTS). NTS представляет собой комплексную структуру; ларингеальные и пульмональные афферентные сигналы отправляются к медиальным и вентральным субъядрам NTS, в то время как афферентные сигналы от хеморецепторов и барорецепторов направляются к дорсальным субъядрам. Здесь расположены интернейроны, имеющие набор и других взаимосвязей. В медиальную часть NTS приходят афферентные сигналы от желудочно-кишечного тракта. В вентральной части NTS находятся респираторные нейроны DRG, чьи аксоны направлены к спинным моторным нейронам *n. phrenicus*

Изменение вентиляции при смене pH. Кривая физиологического отклика на уровень pH (рис. 33.8) в условиях метаболического ацидоза характеризуется неожиданно плавным подъемом (примерно 2 л/мин при изменении pH на 0,1 ед.). Подобную незначительную восприимчивость механизмов физиологического регулирования дыхания к этому параметру можно объяснить увеличением поступления CO₂ при возникающей следом гипервентиляции. Именно увеличенное поступление CO₂ в рамках респираторной компенсации вызывает **неспираторный (неметаболический) ацидоз**. При поддерживающемся постоянно высоким артериальным давлении P_{CO₂} крутизна кривой отклика на pH изменяется на 20 л/мин за каждое изменение pH на 0,1 ед.

Изменение вентиляции при колебаниях парциального давления O₂. При уменьшении

P_{O₂} во вдыхаемом воздухе и P_{O₂} в артериальной крови наблюдаются повышение мгновенной объемной скорости дыхания за счет увеличения дыхательных объемов и повышения частоты дыхания (рис. 33.8). Превышение значения артериального P_{O₂}, его нормативного показателя равного 100 мм рт. ст., ведет, напротив, только к незначительному ослаблению интенсивности вентиляции. Артериальная гипоксия (**гипоксемия**) может возникать при пребывании в местности, способствующей понижению артериального P_{O₂} (например, на большой высоте над уровнем моря), и быть следствием нарушения вентиляции, нарушения газообмена в легких или ненормальных значений артериального давления. Кривая отклика на O₂, т. е. изменение мгновенной объемной скорости дыхания в зависимости от артериального P_{O₂}, при нормальных условиях (**кривая физиологического отклика**) демонстрирует только незначительную крутизну (рис. 33.8, *красная кривая*). Фактически увеличение мгновенной объемной скорости дыхания происходит, только если значение артериального P_{O₂} опускается ниже 50–60 мм рт. ст., что соответствует уже серьезной артериальной гипоксии. По-видимому, такая незначительная чувствительность к O₂ при регулировании дыхания компенсируется реагированием на уменьшение стимула от CO₂, так как обусловленное гипоксией повышение частоты дыхания ведет к понижению артериального P_{CO₂}. Поэтому для методологически корректных измерений чувствительности хеморецепторов к O₂ значение артериального P_{CO₂} в продолжение всех измерений должно поддерживаться постоянным, обычно оно устанавливается равным 40 мм рт. ст. В этом случае отклик на O₂ (рис. 33.8, *черная кривая*) демонстрирует гораздо более сильную реакцию на каждое падение P_{O₂} в артериальной крови и величина минутного дыхательного объема более резко поднимается до 50–60 л/мин.

33.2. Несчастные случаи из-за гипервентиляции при нырянии

Апноэ при нырянии на небольшие глубины. При нырянии часто происходят несчастные случаи со смертельным исходом. Люди могут тонуть даже при погружении в воду всего на несколько метров.

Объяснение. Несчастные случаи происходят из-за того, что ставшие их жертвами люди перед нырянием вызывают чрезмерно сильную гипервентиляцию. Если гипервентиляция перед нырянием осуществляется за счет частых глубоких вдохов и выдохов, P_{CO₂} опускается, а P_{O₂} может при этом существенно и не подниматься. Значительного увеличения запасов кислорода в организме не происходит. Если погружение осуществляется сразу после

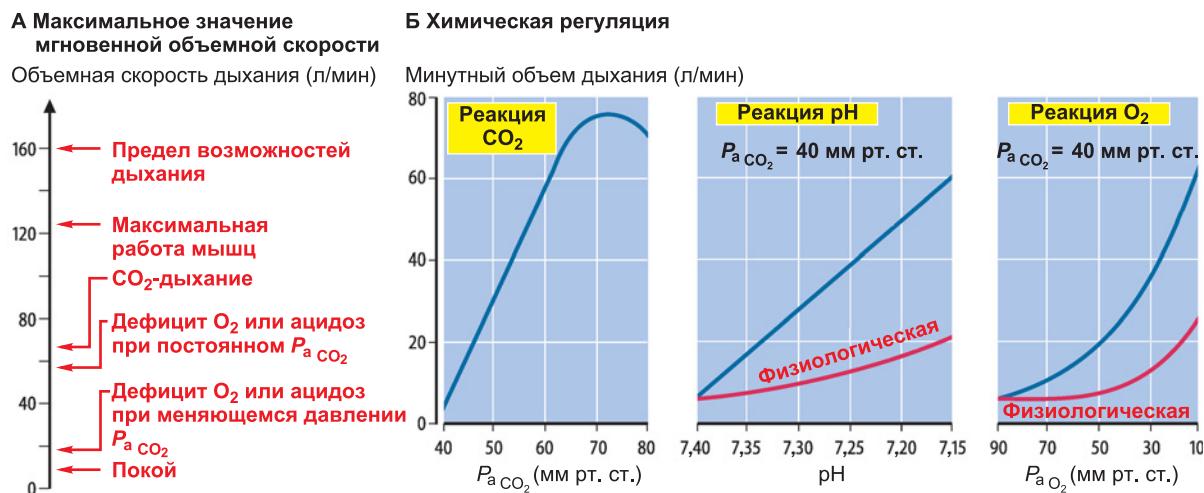


Рис. 33.8. Изменение мгновенной объемной скорости дыхания при произвольном увеличении вентиляции и хеморецептивное регулирование дыхания. **А.** Максимальные значения мгновенной объемной скорости дыхания при различных регуляторных процессах. **Б.** Кривые отклика при регулировании дыхания. Для хеморецептивного регулирования характерны отклики на изменения значений артериального P_O_2 , артериального P_{CO_2} и $[H^+]_a$ (артериальной концентрации H^+). Красная кривая — отклик вентиляции в физиологических условиях; синяя кривая — отклик вентиляции при постоянном альвеолярном парциальном давлении CO_2

такой сильной гипервентиляции, P_{O_2} может упасть, при этом раздражения дыхательных путей, сопряженного со слишком низким P_{CO_2} не происходит. Поэтому стоит учитывать при желании отдохнуться, что вентиляция в большей степени в действительности зависит от P_{CO_2} , а не от P_{O_2} . Между тем может возникнуть церебральная гипоксия, что нередко приводит к потере сознания под водой.

Предупредительные меры. Перед началом погружения никогда нельзя осуществлять гипервентиляцию легких более 3 или 4 раз.

Несчастные случаи при глубоком погружении

Внезапная потеря сознания незадолго до всплытия на поверхность может случаться и у экстремальных дайверов, не использующих респираторное снаряжение.

Объяснение. При глубоком погружении с увеличением глубины растет давление, создаваемое водной толщой. Вследствие этого растет давление в сосудах, а значит, неизбежно растет P_{O_2} . Рост давления способствует тому, что мозг будет снабжаться кислородом довольно продолжительное время. Но вместе с тем при приближении к поверхности воды P_{O_2} падает естественным образом одновременно со снижением давления воды и давления в сосудах. Быстро спадающая величина P_{O_2} может в этом случае привести к внезапной потере сознания непосредственно перед всплытием на поверхность.

Предупредительные меры. По этой причине на соревнованиях по дайвингу всегда присутствует наблюдатель, который следит за участниками, пока они пребывают в воде, и при случае может вмешаться.

Центральная хеморецепция

! Закисление объема межклеточного пространства приводит к активизации респираторных сетей в продолговатом мозге и тем самым к усилиению вентиляции посредством центральной хеморецепции.

При эффективной диффузии CO_2 любое отключение артериального P_{CO_2} немедленно отражается на изменениях P_{CO_2} и концентрации H^+ в межклеточной жидкости *medulla oblongata*. Из-за того что секреция через *plexus chorioideus* замедляется, P_{CO_2} и концентрация H^+ возрастают и в цереброспinalной жидкости. Отклик вентиляции на изменение P_{CO_2} и $[H^+]$ (рис. 33.8) обеспечивается главным образом благодаря центральным хеморецепторам, которые сами располагаются непосредственно на центральной поверхности ствола мозга. Как и артериальные (периферические) хеморецепторы, на подъем артериального P_{CO_2} они реагируют выбросом АТФ (рис. 33.3).

Коротко

Химический контроль дыхания

Информация об изменениях концентраций газов в крови может передаваться в *medulla oblongata* двумя способами:

- **периферическими (артериальными) хеморецепторами:** величина изменения концентраций газов в крови измеряется артериальными хеморецепторами, расположенными в *glomera carotica* и *glomera aortica*. Хеморецептивная информация отправляется затем к дыхательному центру через

многие синапсы по первым синусам сонной артерии (ветви *n. glossopharyngeus*) или первым аортам (ветви *n. laryngeus superior*). Изменения концентрации O_2 улавливаются преимущественно периферическими хеморецепторами.

- **центральными хемочувствительными зонами:** отклонения артериального P_{CO_2} непосредственно вызывают изменения P_{CO_2} и концентрации H^+ в межклеточной жидкости в *medulla oblongata*. Отклик вентиляции на P_{CO_2} и $[H^+]$ обеспечивается главным образом благодаря центральным хеморецепторам.

Рефлекторная адаптация вентиляции обеспечивает постоянство содержания дыхательных газов в артериальной крови в норме.

жителем для локализованных там легочных рецепторов растяжения, к которому они способны адаптироваться только постепенно. Рецепторы рефлекторно посылают сигнал торможения, что ведет к прекращению инспирации и наступлению постинспирации. Вместе с тем они способны влиять и на процесс выдоха. При патологическом повышении объема легких они активируют даже экспираторные нейроны. Данный рефлекс назван **рефлексом Геринга–Брейера** в честь ученых, впервые его описавших.

Информация о текущей степени растяжения дыхательных путей передается особым Р-нейронам (**помповым интернейронам**) в медиальной и вентролатеральных частях NTS, и они соответствующим образом регулируют степень активности VRG. Это выражается в плавном ингибировании инспираторных нейронов и активации постинспираторных нейронов в сетях VRG и PRG.

Ларингеальный и трахеальный рефлексы

! Свободные или связанные с механо- и хемочувствительными клетками окончания афферентных нервов в субэпителиальной ткани гортани и трахеи могут вызывать рефлексы, связанные с сильными позывами к вдоху или выдоху.

Афферентные сигналы от свободных окончаний нервов в субэпителиальной ткани гортани и трахеи передаются вентральным ядрам NTS. Далее благодаря активации присутствующих там интернейронов сигналы проходят в мост мозга. Рефлекторные изменения дыхательного ритма в значительной мере находятся в тесной связи со степенью активности инспираторных и экспираторных (а также постинспираторных) нейронов. Вызываемый **кашель** повышает скорость потока выдыхаемого воздуха до величины 200–300 см/с. Тurbulentный воздушный поток прочищает трахею и гортань, что помогает избавиться от вызывающих беспокойство застрявших там частиц. Из-за сопротивления потоку воздуха интрапульмональное давление может возрастать вплоть до 30 см водн. ст. Поэтому существует опасность возникновения чрезмерного механического напряжения на стенках альвеол и гиперинфляции легких.

Рефлекс дефляции (рефлекс Хеда)

! Рефлекс дефляции завершает форсируемый выдох, что сопровождается активацией сетей инспирации и постинспирации, а также ингибированием сетей экспирации.

При форсируемом выдохе активируются быстро адаптирующиеся **ирритантные сенсорные клетки**, которые также связаны с NTS. Возбуждение со-

33.4. Рефлекторный контроль дыхания

Защитные рефлексы

! Раздражение механо- и хемочувствительных клеток в дыхательных путях и легких вызывает защитные рефлексы и реакции адаптации.

Дыхательные пути и специфическая легочная ткань имеют механо- и хемочувствительные клетки, которые играют роль в запуске важных **защитных рефлексов**. Обзор локализации этих клеток, их адекватного раздражения, связанных с ними афферентных нервов и включаемых ими рефлексов (нохательный, рефлекс чихания, кашля, аспирационный, легочный рефлекс растяжения, капиллярный рефлекс) представлены в табл. А7 (см. Приложение).

В некоторых особых зонах *nucleus tractus solitarius* (TS) располагаются вторичные и третичные вставочные нейроны, способные посредством олигосинаптических связей менять степень активности респираторных сетей. За счет этого интенсивность дыхательных движений или потока воздуха в дыхательных путях приспособливается соответствующим образом к текущим условиям. Все эти рефлексы влияют также на работу сердечно-сосудистой системы.

Легочный рефлекс растяжения (рефлекс Геринга–Брейера)

! Рецепторы растяжения в легких рефлекторно посылают при каждом вдохе тормозящий сигнал, что ведет к окончанию фазы инспирации, и ограничивают тем самым амплитуду дыхательной экскурсии грудной клетки; в результате альвеолы предохраняются от перерастяжения.

При каждом вдохе бронхиальное древо растягивается. Растяжение служит адекватным раздра-

ответствующих интернейронов ведет к активизации сетей инспирации и постинспирации, а также к ингибированию сетей экспирации. Поэтому данный рефлекс называется **рефлексом дефляции** или **рефлексом Хеда** в честь ученого, впервые его описавшего.

Юкстакапиллярный рефлекс

! Увеличение объема межклеточной жидкости вокруг легочных капилляров приводит к мощному торможению сетей инспирации и сильной брадикардии; это явление называется юкстакапиллярным рефлексом (J-рефлексом).

В юкстакапиллярном промежутке между септами альвеол, а также в межклеточном пространстве вокруг легочных капилляров находятся механочувствительные свободные нервные окончания с немиелинизированными аксонами. Они запускают в легких рефлексы С-волокон. Любое увеличение объема межклеточной жидкости (например, при отеке) приводит к активизации этих клеток и посредством рефлексов продолговатого мозга к мощному торможению сетей инспирации и сильному возбуждению веточек блуждающего нерва, заходящих в сердце. Следствиями срабатывания рефлекса могут в крайнем случае быть полное подавление дыхания (**рефлекторное апноэ**) и сильная **брадикардия** с падением артериального давления. Кроме того, также сильно затормаживаются моторные рефлексы, из-за чего считается, что этот рефлекс не допускает слишком высокую физическую нагрузку. Все заболевания, приводящие к **отеку легких** (например пневмония, митральный стеноз и сердечная недостаточность левых отделов сердца), могут посредством этого рефлекса приводить к нарушениям дыхания.

Совместная коиннервация

! Совместная коиннервация координирует работу системы кардиоваскулярного регулирования и сенсомоторные реакции для контроля над процессом дыхания.

Кардиоваскулярное регулирование. Правильное протекание газообмена и транспорта газов будет гарантировано только в том случае, если респираторные движения будут согласованы с кардиоваскулярными функциями. К примеру, повышенное потребление кислорода во время тяжелой физической работы должно соответствующим образом покрываться повышением интенсивности легочной вентиляции, минутного сердечного объема и более интенсивным кровоснабжением мускулатуры.

Респираторные сети соединены с кардиоваскулярными через синапсы. Функционально в конеч-

ном счете обе они работают совместно и могут рассматриваться как единая кардиореспираторная сеть. Активность кардиореспираторных сетей во время их работы регулируется как напрямую (*feed forward*) через пирамидальные и экстрапирамидальные пути, так и в виде обратной связи (*feed backward*) рефлекторно различными афферентными сигналами от скелетной мускулатуры и суставов.

Дыхание должно подстраиваться почти под все сенсомоторные реакции. Это особенно важно для действий, выражающих эмоции, например смех, вздохание и крик. Рефлекторные процессы, такие как принюхивание, глотание, кашель, чихание, а также рвота, требуют непосредственного участия дыхания при жизненно необходимом сохранении его ритмичности. Предпосылкой для динамичного регулирования этих процессов служит приток афферентных сигналов из соответствующих структур мозга, а также от периферических сенсорных клеток.

Произвольно вызываемое повышение вентиляции. При максимально возможном усиении вентиляции (рис. 33.8А), как это бывает во время наиболее тяжелой физической нагрузки, величина ее интенсивности может доходить до 120–130 л/мин, а при произвольно вызываемой или психопатологической гипервентиляции — доходить даже до 140–160 л/мин, что может быть достигнуто не за счет химического стимулирования дыхательных центров, а только благодаря **коиннервации** респираторных сетей в кортике и лимбических структурах (см. ниже).

Максимальный уровень произвольно вызванной гипервентиляции может поддерживаться лишь краткое время, так как сама по себе повышенная отдача CO₂ способствует развитию респираторного алкалоза, что ведет к констрикции сосудов в мозге, минимальному его кровоснабжению и к помутнению сознания.

Приспособление дыхания к физической нагрузке. Во время физической работы падает величина артериального P_{CO₂}, снижается даже величина артериального P_{O₂}. Медленно уменьшается только величина артериального pH. В начале работы должное приспособление к этому дыхания (а также сердечно-сосудистой системы) не может быть отрегулировано ни артериальными, ни центральными хеморецепторами. Они будут эффективны только на поздних фазах приспособления вентиляции и циркуляции. **Стартовая реакция** в начале работы возникает скорее благодаря коиннервации *medullaren* кардиореспираторных сетей в продолговатом мозге с сенсомоторными сетями. Эти механизмы регуляции нарушаются при заболеваниях ЦНС (например, при демиелинизации или при поражениях передних или задних корешков спинного мозга).

В управлении дыхательными движениями, в частности, в управлении дыхательными межре-

берными мышцами участвуют также спинальные собственные рефлексы. Как и другие мышцы, имеющие косые волокна, дыхательная мускулатура включает в себя мышечные веретена и сухожильные органы. Благодаря этому посредством спинальных рефлексов может осуществляться точная адаптация дыхательных движений.

33.3. Одышка (диспноэ)

Диспноэ — это медицинский термин, обозначающий одышку, которую испытывает больной в состоянии покоя или при легкой нагрузке. Для более острого диспноэ характерны чувство тревоги и страх удушения. Посторонний наблюдать в большинстве случаев верно воспринимает эту потребность в воздухе как просто ускоренное дыхание. В экстремальных случаях подверженные одышке люди сидят наклонившись вперед, уперевшись на широко расставленные руки, используя плечи как контрафорс для активизации вспомогательной дыхательной мускулатуры.

Диагностика. Важными диагностическими критериями являются частота, а также скорость возникновения: острая потребность в воздухе возникает внезапно, хроническая потребность в нем сохраняется в течение длительного периода (> 3 месяцев). Рецидивной (повторной) называется потребность в воздухе, возникающая более одного раза.

Немаловажно определить насыщенность крови кислородом, что можно сделать по анализу артериальной крови или по спектру инфракрасного излучения кожи (пульсоксиметрия). Необходимо сделать рентгеновский снимок грудной клетки, а также провести стандартные лабораторные анализы, включая общий анализ крови. Аппаратное измерение различных параметров функционирования легких предоставляет объективные значения легочных объема и емкости. ЭКГ, ЭКГ после физической нагрузки и эхокардиограмма позволяют распознать заболевания сердца. Воздушные пути и бронхи могут быть обследованы при помощи эндоскопа.

Примеры заболеваний, сопровождающихся одышкой. Многочисленные болезни, при которых развивается ацидоз крови на основе расстройств функционирования кардиореспираторной системы, сопровождаются одышкой. Здесь можно упомянуть только несколько наиболее важных клинических картин, а именно острую одышку при эмболии легочной артерии, астме и инфаркте сердца

и хроническую одышку при рестриктивных расстройствах функционирования легких, таких как пневмония, эмфизема легких, фиброз легких или при сердечной недостаточности и анемии.

Коротко

Рефлекторный контроль дыхания. Активность VRG и текущий дыхательный ритм могут быть модифицированы под действием рефлексов. К защите легких и приспособлению газообмена к метаболическим потребностям организма подключено несколько рефлексов:

- **легочный рефлекс растяжения:** этот рефлекс, известный также как рефлекс Геринга–Брейера, ограничивает амплитуду дыхательных движений грудной клетки;
- **ларингеальные и трахеальные рефлексы:** при срабатывании этих рефлексов, например кашле, скорость выдыхаемого воздушного потока крайне повышается, за счет чего очищаются трахея и гортань;
- **рефлекс дефляции:** благодаря этому рефлексу происходит активация инспирации, а также ингибирования экспирации;
- **J-рефлекс:** повышение объема межклеточной жидкости вокруг легочных капилляров ингибирует инспирацию.

Кардиореспираторная регуляторная система. Связь респираторных сетей с кардиоваскулярными через синапсы имеет огромное значение. Оба класса сетей работают как функционально единая кардиореспираторная регуляторная система.

Множество связей дыхательного центра с другими частями центральной нервной системы гарантирует адекватное приспособление дыхания к физическому и психическому состоянию организма.

Литература

- Daley KC (2004) Update on sudden infant death syndrome. Curr Opin Pediatr 16 (2): 227–232 (Review)
- Herrigel E (1982) Zen in der Kunst des Bogenschießens.
- Barth, Weilheim Richter DW, Spyer KM (2001) Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. TINS 24: 464–472
- Widdicombe J (1998) Upper airway reflexes. Curr Opin Pulm Med 4: 376–382

Глава 34

Транспорт дыхательных газов

Вольфганг Йелкман

Введение

Родившийся в Вене в 1914 г. лауреат Нобелевской премии по химии Макс Перуц до самой смерти в 2002 г. в Кембридже называл в своих лекциях поведение O_2 при образовании связи с гемоглобином аморальным: «Допустим, перед нами 2 молекулы гемоглобина. Одна из них уже имеет связи с тремя молекулами O_2 , а другая — еще ни с одной. Когда появляется еще четвертая молекула O_2 , возникает вопрос: к которой она присоединится; к богатой, которая имеет уже 3 молекулы, или к бедной, у которой их еще нет? Соотношение вероятностей составляет примерно 100 : 1, что она отйдет к богатой. Представим теперь 2 другие молекулы гемоглобина: одна насыщена и имеет 4 молекулы O_2 , а другая имеет только 1 молекулу. Какая из молекул отдаст O_2 в ткани с большей вероятностью, бедная или богатая? Легче всего теряет кислород бедная. Таким образом, распределение O_2 между молекулами гемоглобина происходит как в библейском высказывании: «Ибо кто имеет, тому дано будет и приумножится, а кто не имеет, у того отнимется и то, что имеет». С точки зрения физиологии, впрочем, аморальное поведение молекул гемоглобина очень рационально, поскольку, как будет показано в дальнейшем, это улучшает снабжение O_2 кислородом.

34.1. Биофизические основы транспорта газа

Поступление дыхательных газов в кровь

Концентрация физически растворенного газа зависит от величин его парциального давления и коэффициента растворимости.

Газообмен. Клетки тела нуждаются в кислороде (O_2) для получения энергии в ходе окислительных реакций, в то время как оксид углерода (CO_2) ими отдается. Газообмен происходит в несколько этапов:

- вентиляция легких служит для газообмена с окружающей средой («внешнее дыхание»; разд. 32.2);
- кровь транспортирует дыхательные газы по телу;
- в капиллярах происходит диффузионный обмен газами с тканями («внутреннее дыхание»).

Парциальное давление O_2 в ходе газообмена падает примерно с 160 мм рт. ст. (21 кПа) в воздухе (на высоте уровня моря) до менее чем 5 мм рт. ст. (0,7 кПа) во внутриклеточной жидкости. Парциальное давление CO_2 составляет 40–60 мм рт. ст. (5–8 кПа) в клетках тела и 0,3 мм рт. ст. (0,04 кПа) в воздухе. Для понимания соотношения между парциальным давлением и объемом транспортируемых газов следует вспомнить несколько основных физических законов.

Расторимость газов. Концентрация (C) растворенного в некоторой жидкости газа (G) пропорциональна его парциальному давлению (P): $CG = PG \cdot \alpha G$ (закон Генри). Фактор пропорциональности α (коэффициент абсорбции, или растворимости) представляет собой физическую меру растворимости газа и имеет следующую размерность: объем газа в кубических миллиметрах при STPD (standart temperature and pressure dry ($0^{\circ}C$; 760 мм рт. ст.); разд. 32.2) на объем жидкости в кубических миллиметрах при атмосферном давлении (760 мм рт. ст.). Коэффициент растворимости зависит от природы газа, способа растворения и температуры.

Коэффициенты растворимости для O_2 и CO_2 . Коэффициент растворимости O_2 в водных растворах при 760 мм рт. ст. составляет 0,024 мл/мл. При увеличении артериального парциального давления O_2 до 95 мм рт. ст. это означает растворение

0,003 мл О₂ в 1 мл крови. В клинической практике объем растворенного О₂ часто указывается в % (О₂ в мл в 100 мл крови), что для нашего примера соответствует 0,3% О₂. Если требуется перевести объем газа в моли, то пересчет проводится по соотношению: 1 мл = 45 мкмоль (22,4 л = 1 моль).

Коэффициент растворимости СО₂ в водных растворах при 760 мм рт. ст. составляет 0,57 мл/мл, в 24 раза превышая, таким образом, значение соответствующего коэффициента для О₂. При артериальном парциальном давлении СО₂, равном 40 мм рт. ст., доля физически растворенного СО₂ составляет приблизительно 3%.

Растворимость О₂ и СО₂ в крови. В состоянии покоя человек расходует примерно 300 мл О₂ в минуту. Однако при минутном сердечном объеме от 5 л/мин в растворенном виде с кровью чисто физически может переноситься только 15 мл О₂ (0,003 мл О₂ · 5000 мл крови/мин). В действительности О₂ и СО₂, находящиеся в чистом виде в крови, представляют только незначительную часть от всего их растворенного объема. Основная часть растворяющегося О₂ связывается с гемоглобином, а СО₂ превращается в НСО₃⁻. Вследствие этого между количеством содержащихся в крови дыхательных газов и величинами их парциального давления не существует линейной корреляции. Для О₂ характерна сигмовидная **кривая связывания**, а для СО₂ — гиперболическая (см. ниже).

Диффузия дыхательных газов

! Поток диффузии определяют разница в величинах парциального давления и константы диффузии для О₂ и СО₂; N₂ в физиологическом отношении — инертный газ.

Коэффициенты диффузии. Сила потоков диффузии для О₂ и СО₂ в легких и в периферических тканях по первому закону диффузии Фика (разд. 32.4) пропорциональна **парциальному давлению** соответствующего дыхательного газа, а также **доступной для диффузии поверхности** и обратно пропорциональна толщине слоя преграды. Так как величина молекул О₂ меньше величины молекул СО₂, **коэффициент диффузии** для О₂ несколько выше, чем для СО₂ (по закону Гrahama коэффициент диффузии обратно пропорционален квадратному корню из молекулярной массы). Произведение коэффициента диффузии и коэффициента растворимости дает **константу диффузии Крода** (1 мл газа/см · мин · 760 мм рт. ст.). Так как СО₂ растворяется в 24 раза лучше, чем О₂ (см. выше), константа диффузии у СО₂ примерно в 20 раз больше, чем у О₂.

Разница в величинах парциального давления кислорода между альвеолами и артериями. В норме газообмен между легкими и периферией

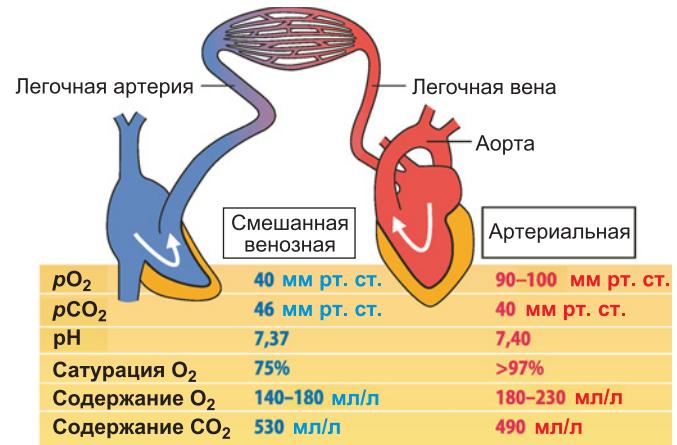


Рис. 34.1. Содержание различных газов в крови крупных вен и артерий. Приведены средние нормативные значения содержания различных газов в смешанной венозной (правое предсердие, легочная артерия; показано синим цветом) и артериальной (легочная вена; показано красным цветом) крови у здорового человека среднего возраста в состоянии покоя (1 мм рт. ст. = 0,133 кПа) при нахождении на высоте, равной уровню моря. Содержание О₂ в артериальной крови меняется в зависимости от концентрации гемоглобина

как кислородом (у которого больше парциальное давление), так и углекислым газом (у которого больше константа диффузии) протекает неограниченно. Незначительная разница между величиной парциального давления О₂ в альвеолярном пространстве (100 мм рт. ст.) и в артериях большого круга кровообращения (примерно 95 мм рт. ст.) — **альвеолярно-артериальная разница по кислороду (AaDO₂)** — возникает прежде всего из-за негомогенности отношения значений интенсивности вентиляции и кровоснабжения в легких. На **рис. 34.1** представлено содержание наиболее важных газов в смешанном венозном и артериальном потоках при сравнении их друг с другом.

Азот. N₂ — это физиологически инертный газ, т. е. не претерпевающий в организме никаких изменений. Растворимость азота и скорость его диффузии довольно незначительны. При атмосферном давлении в 1 л крови содержится 9 мл N₂. Если внешнее давление внезапно понижается, азот в крови может собраться в виде газовых пузырьков, что представляет собой медицинскую проблему (болезнь декомпрессии; см. 34.1).

34.1. Болезнь декомпрессии

Причины. В результате быстрого падения внешнего давления, с чем сталкивают водолазы при слишком быстром подъеме на поверхность или летчики при попадании разреженного воздуха в кабину самолета, азот и кислород покидают жидкости тела и переходят в газовую fazу.

Симптомы и патологические проявления.

В межклеточном и внутриклеточном пространствах образуются газовые пузырьки, которые из-за оказываемого механического давления повреждают ткани и вызывают газовую эмболию, проникая в кровеносное русло. Именно накопление азота служит прежде всего причиной эмболии, так как кислород может потребляться или удаляться.

Легкие формы травмы при декомпрессии выражаются в нарушениях микроциркуляции в коже, сопровождающихся покраснением, опухолью и зудом. Если внешнее давление резко падает вплоть до половины от начального значения, болезнь декомпрессии принимает настолько острую форму, что может угрожать жизни. Главным образом проявляются расстройства функционирования центральной нервной системы, так как в богатой жирами нервной ткани сосредоточено большое количество азота, которое в данных обстоятельствах начинает высвобождаться. Менее чем через полчаса после начала развития патологии развиваются первые симптомы заболевания (головные боли, круги перед глазами, чувство головокружения, боли в мышцах и суставах, нарушения работы органов чувств и слабость в ногах). В самых тяжелых случаях возникает церебральный психоорганический синдром, приводящий к дезориентации и помутнению сознания.

Терапия. В качестве терапии необходимо немедленно провести рекомпрессию в камере повышенного давления.

Коротко

Биофизические основы транспорта газов

Концентрация растворенного газа пропорциональна его парциальному давлению. Помимо этого, она зависит от коэффициента растворимости. Газообмен в легких и тканях протекает за счет диффузии. Фактор пропорциональности (коэффициент абсорбции Бунзена) у CO_2 при растворении в крови имеет примерно в 24 раза большее значение, чем у O_2 .

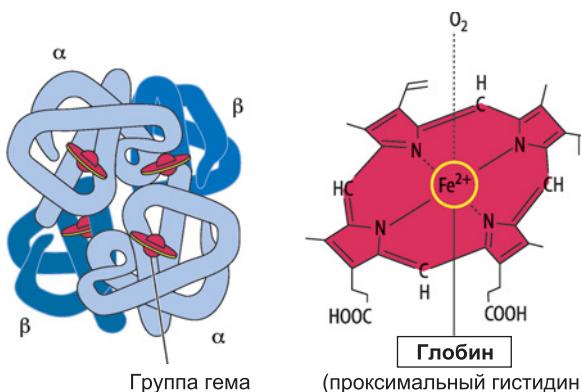


Рис. 34.2. Строение молекулы гемоглобина: четыре (попарно идентичных) глобиновые цепи (показаны синим цветом) и четыре гема (показаны красным цветом). Каждый гем (справа нарисован в большем масштабе) состоит из протопорфирина с находящимся в центре атомом двухвалентного железа, который по шестому остающемуся вакантному направлению комплексообразования (перпендикулярно гему и по другую сторону от глобина) может обратимо присоединять к себе O_2 (оксигенация)

(оксигенация). Свыше 98% O_2 в артериальной крови находится в связанной с гемоглобином форме. В капиллярах тканей гемоглобин отдает кислород (дезоксигенация);

- улучшает буферные свойства крови (разд. 35.1);
- участвует в транспорте CO_2 (разд. 34.4).

Молекулярная структура. Гемоглобин представляет собой тетрамерный сферический протеин (рис. 34.2) с молекулярной массой от 64,5 кДа. Четыре его субъединицы образуют функциональную единицу, так как они взаимно влияют друг на друга. В каждой из субъединиц имеется полипептидная цепь, **глобин**, и простетическая группа **гем**. Две из четырех цепей глобина идентичны и соответствуют друг другу.

Гем состоит из четырех связанных друг с другом метиленовыми мостиками пиррольных колец, формирующих протопорфирин, в центре которого атомы азота образуют комплекс с двухвалентным атомом железа. Красный цвет протопорфирину придают содержащиеся в его структуре сопряженные двойные связи. O_2 при оксигенации прикрепляется к атому Fe^{2+} , но не окисляет его. Оксигенация между тем приводит к изменению четвертичной структуры молекулы протеина (**изменению конформации**). Железо образует ковалентные связи с проксиимальными гистидинами глобиновых цепей. Через гистидины гем может провоцировать структурные изменения в глобине, и наоборот.

Спектральный анализ. Помимо характерного пика поглощения при 400 нм (интенсивные полосы Соре), обеспечиваемого его порфириновой частью, оксигемоглобин демонстрирует при спектральном анализе еще два максимума поглощения (при 541 и 577 нм), а дезоксигемоглобин — один максимум поглощения при 555 нм. Дезоксигемогло-

34.2. Гемоглобин

Функции и структура гемоглобина

! Белок крови гемоглобин, придающий ей красный цвет, представляет собой тетрамерный протеин; каждая из четырех его субъединиц включает глобиновую цепь и группу гема.

Функции гемоглобина. Содержащийся в эритроцитах белок крови **гемоглобин** имеет различные функции:

- служит переносчиком кислорода O_2 . В легочных капиллярах O_2 присоединяется к гемоглобину

бин поглощает свет в длинноволновом диапазоне несколько сильнее, а в коротковолновом диапазоне несколько слабее, чем оксигемоглобин. Поэтому цвет венозной крови с красного меняется на голубой и она более темная, чем артериальная кровь.

Определение концентрации гемоглобина. Концентрация гемоглобина (Hb) может быть определена измерением количества поглощенного им монохроматического света. Так как свойства гемоглобина в сильно разбавленных растворах непостоянны, и интенсивность его поглощения изменяется в зависимости от его насыщенности O_2 , необходимо предварительно перевести его в стабильную форму, не меняющую цвет. Как правило, гемоглобин переводится в циангемоглобин (цианметгемоглобин), а затем уже при помощи фотометрии устанавливается его концентрация.

Изоформы гемоглобина

У человека на разных стадиях онтогенеза глобин образует связи с разными аминокислотами; эритроциты взрослого человека содержат преимущественно HbA, эритроциты эмбриона — HbF.

HbA. Гемоглобин взрослого человека HbA (от англ. *adult* — взрослый) имеет преимущественно две **α -цепи** из 141 аминокислот и две **β -цепи** из 146 аминокислот (α_2, β_2). В клинической биохимической диагностике (при сахарном диабете) различают негликозилированную (**HbA₀**, нормативная доля > 94%) и гликозилированную (**HbA₁**, нормативная доля < 6%) формы гемоглобина. Гликозилированный гемоглобин возникает в случае неферментативного присоединения гексоз к остатку концевого валина в β -цепи с формированием оснований Шиффа. Разновидность гемоглобина, имеющая присоединенную глюкозу, обозначается как HbA_{1C}. Повышенная доля HbA_{1C} важна при диагностировании сахарного диабета, так как указывает на повышенную концентрацию в крови глюкозы (разд. 21.4). Наряду с этими формами первые проценты (2%) от имеющегося в крови гемоглобина приходятся на **HbA₂**, у которого вместо β -цепей имеются две **δ -цепи** (α_2, δ_2). δ -Цепи тоже состоят из 146 аминокислот, но 10 из них не совпадают с входящими в состав β -цепей.

Смена изоформ гемоглобина в ходе онтогенеза. Во время эмбрионального развития организмом используются гемоглобины Gower 1 (ζ_2, ε_2), Portland (ζ_2, γ_2) и Gower 2 (α_2, ε_2). В первые три месяца беременности образуется зародышевый (фетальный) гемоглобин (**HbF**), который состоит из двух α - и двух γ -цепей (α_2, γ_2). Богатые HbF эритроциты имеют повышенную аффинность к O_2 (см. ниже). Количество на HbF в первые 8 недель беременности приходится основная часть всего гемоглобина в эмбрионе. У новорожденного 80% всего гемоглобина составляет HbF, а 20% — HbA. **Соотношения между формами гемоглобина, характерного для взрослых (HbA 98%, HbA₂ 2%,**

HbF < 1%), младенец достигает к возрасту 12–18 месяцев.

Нарушение синтеза гемоглобина. Различают два типа врожденных дефектов структуры гемоглобина:

- Во-первых, цепи глобина могут иметь отклонения в строении. Как правило, они обусловлены ошибочными нуклеотидными заменами в ДНК, из-за чего в глобин встраиваются не те аминокислоты. Этот тип дефектов называют **гемоглобинопатией**. Самый известный пример — вставка валина вместо глутамата в шестой позиции β -цепи (HbS), приводящая к серповидноклеточной анемии (см. 23.2).
- Во-вторых, количественно первых (α или β) или вторых (β и δ) цепей глобина может синтезироваться недостаточно, хотя последовательность входящих в них аминокислот сохраняется нормальной. Это нарушение приводит к **синдрому талассемии**.

Коротко

Гемоглобин

Белок гемоглобин, придающий крови красный цвет, представляет собой тетramerный протеин; каждая из четырех субъединиц состоит из цепи глобина и группы гема. Функции гемоглобина:

- присоединение O_2 в легочных капиллярах;
- передача O_2 в капилляры тканей;
- улучшение буферных свойств крови;
- транспорт CO_2 .

Присоединение O_2 происходит к атому железа, находящемуся в центре группы гема.

Образование гемоглобина

У человека на разных стадиях онтогенеза глобин образует связи с разными аминокислотами:

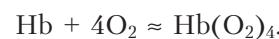
- эритроциты взрослого человека содержат преимущественно HbA;
- эритроциты эмбриона — HbF.

34.3. Транспорт O_2 в крови

Насыщение крови кислородом

Способность крови к принятию O_2 растет с концентрацией в ней гемоглобина; 1 г гемоглобина может присоединить максимум 1,34 мл O_2 (число Хюфнера).

Максимальное насыщение O_2 . Максимальное значение способности раствора, содержащего гемоглобин, к поглощению O_2 называется **кислородной емкостью**. Тетрамерная молекула гемоглобина (Hb) может привязывать максимум 4 молекулы O_2 :



Исходя из того что объем 1 моля идеального газа составляет 22,4 л, 1 моль гемоглобина (64 500 г) может присоединить 89,6 л О₂ ($4 \cdot 22,4$ л). На каждый 1 г гемоглобина приходится, таким образом, 1,39 мл О₂. На практике при выполнении анализа крови получаются несколько более низкие значения, так как гемоглобин частично переходит в метгемоглобин и карбоксигемоглобин, который более не способен присоединять О₂ (см. ниже). Поэтому при расчетах пользуются **числом Хюфнера**: условно считают, что 1 г гемоглобина присоединяет максимально **1,34 мл О₂**.

Кислородная емкость крови. С помощью числа Хюфнера, исходя из концентрации гемоглобина, может быть рассчитана кислородная емкость крови. Например, у человека с концентрацией Hb, равной 150 г/л, кислородная емкость составляет 201 мл О₂ на 1 л. В связанном с гемоглобином виде может транспортироваться приблизительно в 70 раз больше О₂, чем в случае обычного физического растворения.

Кислородная емкость крови представляет собой важный показатель выносливости организма. У страдающего анемией пациента с концентрацией гемоглобина 100 г на 1 л крови может транспортироваться лишь вдвое меньшее количество О₂ в равном объеме крови по сравнению с пациентом с эритроцитозом (разд. 23.3), у которого наблюдается вдвое более высокая концентрация гемоглобина (рис. 34.2). Количество физически растворенного О₂ в крови этих пациентов обычно идентично и крайне мало.

Содержание О₂ в артериальной и венозной крови. Содержание в крови химически связанного кислорода зависит от ее текущей насыщенности кислородом (% HbO₂). С учетом числа Хюфнера содержание О₂ [O₂] рассчитывается так:

$$[\text{O}_2] = 1,34[\text{Hb}] \cdot (\%) \text{ HbO}_2.$$

Из указанных выше значений насыщенности кислородом артериальной (98%) и (усредненно) венозной (75%) крови можно получить количество химически связанного кислорода. Следовательно, количество кислорода в артериальной и смешанной венозной крови составляет соответственно около 200 и 150 мл О₂ на 1 л. Артериовенозная разница в содержании О₂ (avD_{O₂}) составляет 50 мл О₂ на 1 л. Это служит основанием утверждать, что обычно только 25% от всего содержащегося в крови О₂ переходит в ткани при прохождении по капиллярам.

В отдельных органах степень насыщенности крови может очень сильно различаться (гл. 36). Кроме того, во время тяжелой физической работы потребление О₂ иногда поднимается настолько, что avD_{O₂} в этом случае может составлять более 100 мл О₂ на 1 л.

Зависимость связывания О₂ от значения его парциального давления

! Насыщенность крови кислородом зависит от его парциального давления; расположение в системе координат, имеющей S-образный вид кривой связывания гемоглобином кислорода, характеризуется напряжением полунасыщения, т. е. таким парциальным давлением О₂, при котором насыщенность гемоглобина кислородом составляет 50% (P₅₀).

Кривая связывания О₂. Насыщенность молекул гемоглобина кислородом зависит от парциального давления кислорода (P_{O₂}). В случае полного отсутствия О₂ (аноксия) гемоглобин дезоксигенируется (насыщенность О₂ = 0%). С растущим значением P_{O₂} насыщенность кислородом возрастает (рис. 34.3). Кривая связывания О₂ кровью имеет характерный **S-образный вид**. При P_{O₂}, равном 90–100 мм рт. ст. (12–13 кПа), гемоглобин достигает 95%-й насыщенности кислородом. При артериальном P_{O₂} в 60 мм рт. ст. (8 кПа) насыщенность гемоглобина кислородом все еще превышает 90%. Состояние, при котором кривая связывания кислорода в ее верхней части уплоще-

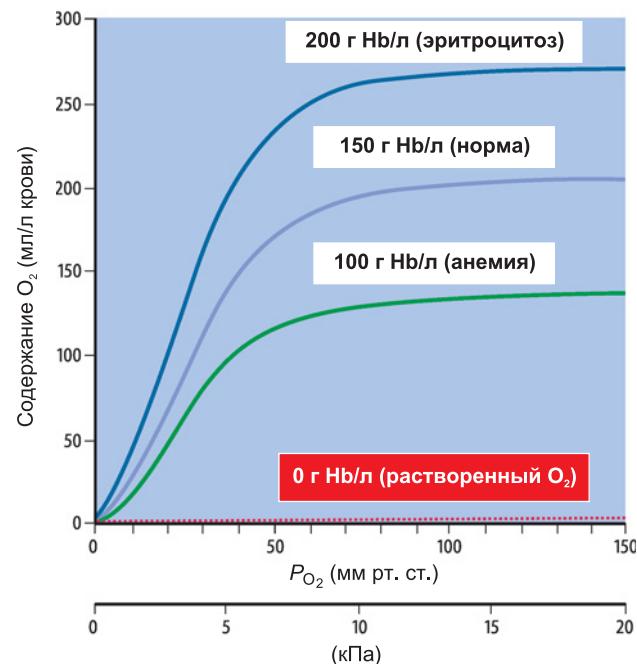


Рис. 34.3. Кривые присоединения О₂ при разной концентрации гемоглобина. Представлена зависимость содержания О₂ в крови от парциального давления О₂ (P_{O₂}) и концентрации гемоглобина (Hb) крови при стандартных условиях (pH 7,40; P_{CO₂} 40 мм рт. ст.; 37 °C). При величине P_{O₂} выше 100 мм рт. ст. гемоглобин практически полностью насыщается О₂, в результате чего, независимо от концентрации Hb, содержание О₂ возрастает лишь только за счет его простого физического растворения

на, выгодно организму, так как при этом даже в результате ненормального понижения артериального P_{O_2} (например, при пребывании на большой высоте над уровнем моря или при наличии расстройств функционирования легких) насыщенность артериальной крови кислородом остается высокой. Состояние, при котором средняя часть кривой связывания гемоглобином O_2 имеет крутой характер (в диапазоне значений P_{O_2} между 60 мм рт. ст. и 10 мм рт. ст.), способствует отдаче O_2 при отно-

сительно высоком его парциальном давлении, когда существует сильный диффузионный поток O_2 из капилляров в окружающие их ткани. В смешанной венозной крови P_{O_2} составляет у людей в состоянии покоя в среднем 40 мм рт. ст. (5,3 кПа), что соответствует 75%-й насыщенности кислородом (рис. 34.4A).

Аффинность к O_2 . Вид кривой связывания гемоглобином O_2 может меняться как в здоровом организме, так и в условиях развития патологии. Для того чтобы это количественно оценить, мерой аффинности гемоглобина к кислороду при анализах крови выбрана величина P_{50} , которая показывает, при каком значении P_{O_2} с гемоглобином оказывается связано 50% O_2 (рис. 34.4A). У взрослого человека P_{50} при стандартных условиях ($pH 7,40$; $P_{CO_2} 40$ мм рт. ст. и $37^\circ C$) составляет почти **27 мм рт. ст.** (3,6 кПа). P_{50} зависит от аминокислотной последовательности в цепях гемоглобина и различается у видов животных.

Коэффициент Хилла. В диагностических и научных целях иногда требуется оценить крутизну кривой связывания гемоглобином кислорода в ее средней части. Для этого используют логарифмическое соотношение оксигемоглобина (% HbO_2) к дезоксигемоглобину ($100 - \% HbO_2$) относительно к полученному значению P_{O_2} . Так получают график Хилла, представляющий собой прямую, угол наклона которой обозначается как n (рис. 34.4Б). Коэффициент Хилла n в человеческой крови составляет 2,5–2,8. При нарушении взаимодействий субъединиц гемоглобина ход кривой становится более плоским и n принимает значения < 2,5.

Молекулярные механизмы присоединения O_2

! Оксигенация вызывает конформационные изменения в молекуле гемоглобина и отдачу ионов H^+ .

Кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина. S-образный вид кривой связывания O_2 подразумевает, что присоединение одной молекулы O_2 к гемоглобину облегчает присоединение каждой последующей молекулы. Присоединение O_2 происходит **кооперативно**, т. е. все четыре субъединицы гемоглобина взаимодействуют друг с другом. В дезоксигемоглобине в основе этих взаимодействий лежат электростатические силы, т. е. образуются нековалентные (**ионные**) связи. α -Субъединицы связываются посредством своих полярных групп не только друг с другом, но и прилегающими β -субъединицами. В процессе оксигенации связи утрачиваются, один α/β -димер поворачивается на 15° относительно другого.

Такие **аллостерические эффекты** могут приобретать функциональную значимость, т. е. локальные конформационные перестройки могут влиять на функциональное состояние других, сильно удаленных участков тетramerной молекулы.

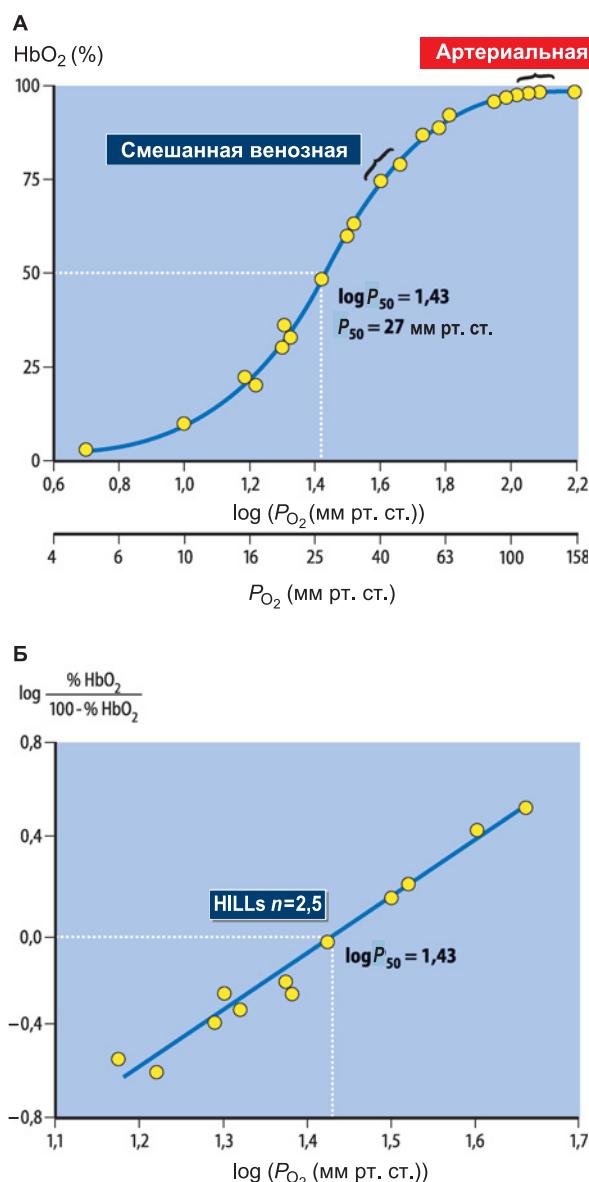


Рис. 34.4. Кривая присоединения O_2 для человеческой крови при логарифмическом представлении P_{O_2} ($pH 7,40$; $P_{CO_2} 40$ мм рт. ст.; $37^\circ C$). А. S-образный вид кривой, по осям откладываются насыщенность гемоглобина кислородом в процентах (% HbO_2) с указанием областей, соответствующих артериальной и смешанной венозной крови, а также указанием P_{50} . Б. График Хилла (представление в виде логарифмической прямой приведено для значений между 20% и 80% HbO_2)

T- и R-структуры. Дезоксигемоглобин из-за наличия в нем в общей сложности восьми нековалентных связей представляет собой более жесткую и напряженную молекулу, чем оксигемоглобин. Четвертичная структура дезоксигемоглобина называется **T-структурой** (от англ. *tense* — напряженный), а четвертичная структура оксигемоглобина — **R-структурой** (от англ. *relaxed* — расслабленный).

Переходу T-структуры в R-структуре способствует **присоединение O_2** к Fe^{2+} в группе гема. Из-за стерических затруднений, вызванных отталкиванием проксимальных гистидинов и атомов азота в протопорфирине, Fe^{2+} в дезоксигемоглобине примерно на 0,06 нм выступает над остальной частью гема. При оксигенации атом железа оказывается в одной плоскости с основной частью протопорфирина (**рис. 34.5**). В результате проксимальные гистидины утрачивают несколько нековалентных связей и глобиновые цепочки становятся более подвижными. S-образный вид кривой соединения

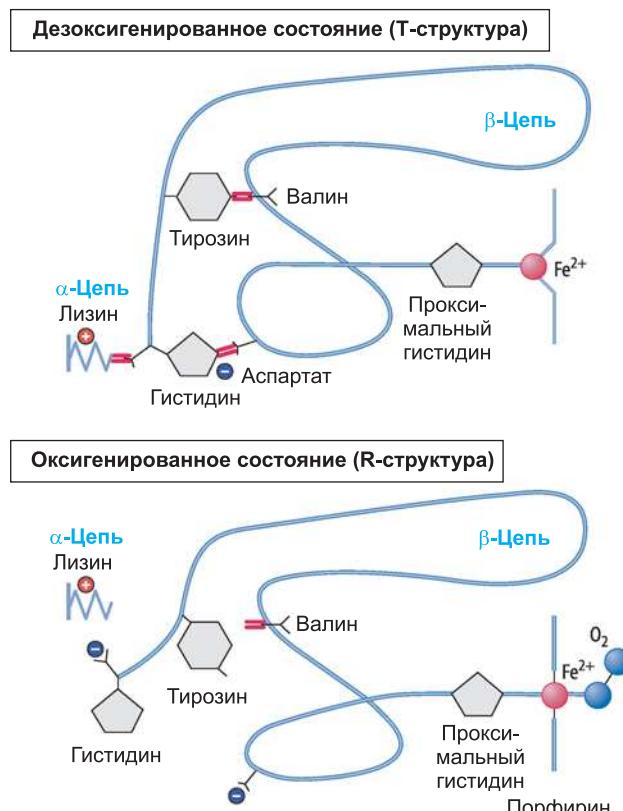


Рис. 34.5. Изменение конформации молекулы гемоглобина при присоединении к ней O_2 на примере β -цепи. В дезоксигенированном состоянии (T-структура) Fe^{2+} возвышается над остальным порфириновым кольцом. Электростатические силы стабилизируют в пределах тетрамерной молекулы нековалентные связи (показано красным) как внутри одной β -цепи, так и между β -цепью и соседними α -цепями. Присоединение O_2 к Fe^{2+} в оксигемоглобине оказывает воздействие не только на проксимальный гистидин, но и на всю молекулу белка, в результате чего нековалентные связи разрушаются (переход в R-структуру)

O_2 основывается на том, что первой молекулой O_2 требуется для своего присоединения разорвать наибольшее количество нековалентных связей по сравнению с каждой последующей. Присоединение O_2 к HbA происходит в последовательности α_1 , α_2 , β_1 и лишь в последнюю очередь β_2 , так как группы гема α -цепей легче раскрываются, чем группы гема β -цепей.

Влияние оксигенации на буферные свойства гемоглобина. Гемоглобин обладает хорошей буферной емкостью, так как его концентрация в крови высока и в нем велика доля гистидина. Дезоксигемоглобин служит несколько лучшим буфером (акцептором протонов), чем оксигемоглобин. Это обеспечивается уже упомянутыми остатками гистидина и терминально расположеннымами аминокислотами, отрицательный заряд на которых при переходе в T-структуру дезоксигемоглобина возрастает, благодаря чему ионы H^+ притягиваются сильнее. Альтернативой для свободных NH_2 -групп является образование карбаминов с поступающим CO_2 . Свойство гемоглобина при отдаче O_2 одновременно присоединять H^+ и CO_2 носит название эффекта Христиансена–Дугласа–Холдейна или **эффекта Холдейна**. Верно и обратное: при оксигенации гемоглобин отдает протоны (0,7 моль H^+ на 1 моль O_2).

Образование метгемоглобина. При некоторых условиях, отклоняющихся от нормальных физиологических, в процессе оксигенации в группе гемма может произойти реакция окисления, в результате чего двухвалентный ион железа превратится в трехвалентный. Гемоглобин при этом становится гемиглобином, или в соответствии с более широко употребляемым в клинической практике названием, **метгемоглобином**. В норме метгемоглобина в человеческой крови содержится очень мало (< 1%). Но при недостаточной активности работающей в эритроцитах **метгемоглобинредуктазы** (например, у маленьких детей и пациентов, находящихся под влиянием определенных медикаментов, прежде всего производных анилина) метгемоглобин в крови может накапливаться. Это вредно для организма, так как располагающийся в гемме Fe^{3+} не способен связывать O_2 , и аффинность к O_2 остающегося гемоглобина (с Fe^{2+}) оказывается ненормально повышенной. Терапевтически это может быть компенсировано назначением медикаментов-восстановителей (фенотиазина и др), в тяжелых случаях необходимо делать переливание крови.

Модуляторы аффинности гемоглобина к O_2

! Аффинность эритроцитов к O_2 уменьшается 2,3-дифосфоглицератом, протонами, CO_2 и повышением температуры.

Положение кривой присоединения O_2 к гемоглобину. Позиция кривой присоединения ге-

моглобином O_2 отражает компромисс между его способностью поглощать O_2 в легких и затем отдавать его в периферических тканях. **Перемещение** кривой в системе координат **вправо** означает уменьшение аффинности гемоглобина к O_2 . При этом поглощение O_2 в легких затрудняется, а отдача O_2 в ткани, напротив, облегчается. **Перемещение** кривой в системе координат **влево** имеет противоположный эффект. Если при рассмотрении этой S-образного вида кривой присоединения O_2 обратить особое внимание на ее уплощенную верхнюю часть (рис. 34.4A), то становится очевидным, что изменение аффинности к O_2 крови — при нормально высоком артериальном P_{O_2} — прежде всего воздействует на способность к отдаче O_2 .

Действие 2,3-дифосфоглицерата. Аффинность гемоглобина к O_2 в его чистом растворе гораздо выше, чем в крови. В эритроцитах в довольно высоких концентрациях содержится 2,3-дифосфоглицерат (2,3-BPG; 4–5 ммол/л, т. е. эквимолярно по отношению к тетрамерам гемоглобина). Это фосфатное соединение, образующееся в шунте Раппопорта гликолиза, скрепляет обе β -цепи дезоксигемоглобина, фиксируя таким образом T-структуру. В связи с этим аффинность эритроцитов к O_2 понижается (P_{50} составляет 18 мм рт. ст. в лишенных 2,3-BPG эритроцитах, в то время как в нормальной богатой 2,3-BPG крови P_{50} равняется 27 мм рт. ст.), за счет чего отдача O_2 кровью в ткани облегчается.

Так как первые реакции **гликолиза** зависят от pH (прежде всего реакция, осуществляемая фосфофруктокиназами), алкалоз (например, из-за развивающегося респираторного алкалоза в результате пребывания на большой высоте над уровнем моря или

повышенной базовой доли дезоксигемоглобина) приводит к увеличению концентрации 2,3-BPG, а ацидоз, напротив, к уменьшению концентрации 2,3-BPG.

Эффект Бора. Значение pH крови может отклоняться от нормы во всей кровеносной системе или локально падать в отдельных тканях и органах (например, в работающей мускулатуре при образовании молочной кислоты). Возрастание концентрации H^+ и P_{CO_2} резко уменьшает аффинность крови к O_2 (рис. 34.6), в результате чего облегчается передача O_2 в ткани. Так как CO_2 гидратируется до углекислоты, которая диссоциирует на ионы бикарбоната и водорода (см. ниже), влияние CO_2 оказывается через приток ионов H^+ . Для них характерно предпочтительное связывание дезоксигемоглобина (они прежде всего присоединяются к гистидину по 146 позиции β -цепи, который способен образовывать неполярные связи с концевыми NH_2 -группами α -цепи) и стабилизирование при этом T-структуры гемоглобина. CO_2 связывается отчасти также непосредственно с аминогруппами гемоглобина (образование карбаматов; см. ниже). Наличие **зависимости** связывания O_2 с гемоглобином от **pH** и от **pCO₂** называется **эффектом Бора**.

Влияние температуры. Между аффинностью гемоглобина к O_2 и температурой существует обратная зависимость (рис. 34.6). Так же как в случае эффекта Бора, на эту зависимость могут влиять **локальные** и **более общее** эффекты. Локальные отклонения в значениях температуры крови (например, ее повышение в работающей мускулатуре или ее понижение в покровах тела) действуют исключительно на отдачу O_2 , в то время как интенсивность оксигенации в легких, до тех пор пока средняя температура тела сохраняется постоянной, остается на прежнем уровне.

Как уже отмечалось, из сигмовидного хода кривой присоединения O_2 следует, что и без того сильная аффинность крови к O_2 зависит от степени ее насыщенности O_2 . Таким образом, из-за низкой аффинности к O_2 при повышении температуры у больных лихорадкой отдача O_2 облегчается, что идет им на пользу, так как объемы их энергетического оборота, а вследствие этого и потребности в O_2 , возрастают. Противоположная реакция тоже имеет клиническое значение. Возросшая аффинность гемоглобина к O_2 при низкой температуре тела сопровождается затруднениями в отдаче O_2 . Гипоксия в тканях, развивающаяся у пациентов с обморожением и сама по себе, отчасти обусловлена высокой аффинностью крови к O_2 .

Отравление оксидом углерода. В организме в очень небольших количествах постоянно возникает оксид углерода (CO), а именно при деградации гема (процесс изложен в учебниках по биохимии). CO, бесцветный и лишенный запаха газ, связывается с гемом аналогично O_2 . **Аффинность гемоглобина к CO** даже приблизительно в 250 раз силь-

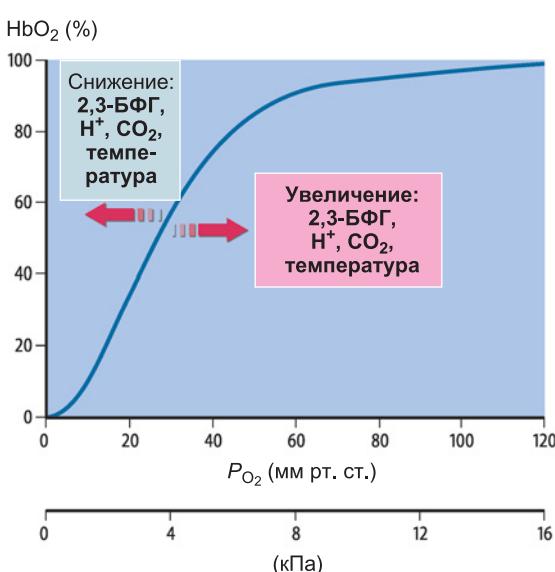


Рис. 34.6. Параметры, влияющие на аффинность эритроцитов к O_2 . Влияние различных эффектов поддается количественной оценке строгими научными методами (эффект Бора: $\Delta \log P_{50} / \Delta pH = 0,48$; эффект от температуры: $\Delta \log P_{50} / \Delta T = 0,023$)

нее его аффинности к O_2 . В норме примерно до 1% всего гемоглобина в крови пребывает в связанном с СО виде. Так как СО образуется при (неполном) сгорании органических соединений, у курильщиков доля связанного с ним гемоглобина возрастает (5–15% от всего гемоглобина). Хроническое повышение концентрации связанного с СО гемоглобина вредно для здоровья, критический же ее подъем выше 40% при вдыхании СО может угрожать жизни (в частности, при попытках самоубийства с использованием выхлопных газов). Если сайт связывания с Fe^{2+} в геме занимает СО, молекула O_2 уже не может туда присоединиться. Кроме того, присоединение СО вызывает переход гемоглобина в R-структуру, в результате чего кривая присоединения O_2 для еще не заблокированных сайтов гемоглобина смещается относительно координат влево. Вследствие этого парциальное давление O_2 в капиллярах тканей еще более опускается.

Так как связанный с СО гемоглобин имеет **светло-красный цвет**, отравление СО, как правило, можно распознать по розовому цвету крови, особенно если оно сопровождается комой и респираторным параличом. Пострадавшему можно спасти жизнь, подключив его к аппарату искусственного дыхания, подающего O_2 с высоким парциальным давлением в смеси, для того чтобы вытеснить СО, связанный с Fe^{2+} в гемоглобине.

Измерение насыщенности артериальной крови O_2 in vivo. Насыщенность крови O_2 можно измерять *in vivo* в режиме реального времени при помощи пульсоксиметрии. Датчик, состоящий из двух испускающих свет диодов, расположенных на противоположном его конце, закрепляется на месте измерения (мочке уха или подушечке пальца). Величина поглощения света капиллярами в тканях определяется попеременно для 660 нм (красный цвет) и 940 нм (инфракрасный диапазон). Так как красный свет интенсивнее поглощается деоксигенированной кровью, чем оксигенированной (и напротив, инфракрасный свет интенсивнее поглощается оксигенированной кровью), насыщенность крови O_2 может быть определена компьютером. Пульсоксиметрия используется прежде всего для обследования спортсменов, в пульмонологии и при интенсивной терапии. Фотометрические показания пульсоксиметра могут расходиться с более сложными измерениями количества O_2 в крови непосредственно в пробирке в конечном итоге и давать завышенную величину степени насыщения крови O_2 , если в крови имеется высокая доля HbCO или метгемоглобина.

Искусственные переносчики O_2 . При некоторых тяжелых формах анемии спасти жизнь пациенту может трансфузия эритроцитов. Во многих регионах медицинские учреждения не располагают достаточным количеством концентратов эритроцитов. Кроме того, при переливании чужой крови существует риск последующего заражения возбудителями каких-либо заболеваний. Поэтому уже довольно давно ведутся клинические испытания «искусственных» созданных используемых в терапевтических целях переносчиков O_2 . Они разделяются на две группы: модифицированные растворы гемоглобина и перфторуглеродные эмульсии.

Основные проблемы, возникающие при терапевтическом использовании свободного гемоглобина, заключаются в его высокой аффинности к O_2 и короткой продолжительности

пребывания в сосудах, а также развитии побочных эффектов — выраженной вазоконстрикции, повреждении почек и аутоиммунных реакций. Чтобы компенсировать эти недостатки, молекулы гемоглобина полимеризуют или микроинкапсулируют.

Перфторуглероды — это синтетические фторированные углеродистые соединения, способные физически растворять относительно большие объемы O_2 . Так как они синтезируются химическим путем, при использовании этого метода нет опасности занесения в кровь возбудителей заболеваний. Показаниями к инфузии перфторуглеродов могут служить perioperativная гемодилюция или необходимость возмещения критической кровопотери.

34.2. Острая и хроническая горная болезни

Острая высотная болезнь. На большой высоте парциальное давление O_2 в воздухе — вследствие этого и в альвеолярной газовой смеси, и в артериальной крови — существенно падает (например, на высоте 3000 м оно составит 56 мм рт. ст., если у организма не было времени на акклиматизацию). При слишком быстром подъеме недостаточно быстрое приспособление дыхательной системы в ответ на недостаток O_2 в тканях и недостаточную скорость выведения жидкости из организма могут служить причинами развития острой горной болезни.

По степени тяжести различают две формы острой горной болезни.

- Симптомами **обычной формы** являются сильное сердцебиение, одышка в состоянии покоя, головная боль, рвота и расстройства сна. Острой горной, или высотной, болезнью страдают примерно 40% всех туристов, которые оказываются на высоте выше 3000 м.
- В тяжелых случаях развивается **высокогорный отек** мозга и/или легких. Высокогорный отек легких обусловлен несколькими факторами, прежде всего индуцируемым гипоксией приливом крови в мозг и повышенной проницаемостью капилляров. У страдающих отеком мозга альпинистов появляются нарушения в координации движения (атаксия), а в некоторых случаях — помутнение рассудка и потеря сознания. Для патогенеза высокогорного отека легких существенны индуцируемые гипоксией сокращение сосудов легких и нарушения микрокровообращения. Помимо этого он проявляется в кашле, усиливающейся одышке (диспноэ) и кровавой пене из рта.

Хроническая горная болезнь. Жители высокогорий (> 3500 м) Центральной и Южной Америки зачастую страдают хронической горной болезнью. Она возникает главным образом из-за обусловленного гипоксией расширения эритроцитов и уменьшения величины сопротивления сосудов в легких. Типичные признаки — излишне долгое пребывание на большой высоте над уровнем моря, высокое давление внутри легких, сердечная недостаточность и тромбозы. Если пострадавшие перемещаются в более низинные регионы, их состояние улучшается.

Коротко

Транспорт O_2 в крови

Кислородная емкость крови возрастет соответственно концентрации гемоглобина. Присоединение O_2 к четырем атомам Fe^{2+} в молекуле гемоглобина зависит от парциального давления кислорода; кривая присоединения O_2 крови имеет **S-образный вид**, для нее характерно достижение насыщения.

Аффинность эритроцитов к O_2 уменьшается при:

- понижении pH (эффект Бора);
- повышении парциального давления CO_2 ;
- повышении температуры;
- избытке 2,3-дифосфоглицерата.

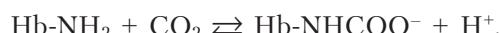
Дезоксигемоглобин проявляет лучшие **буферные свойства** по сравнению с оксигемоглобином (эффект Холдейна).

Оксид углерода (CO) ядовит по причине того, что O_2 не способен вытеснить его из гемоглобина.

не менее идет очень быстро, так как в эритроцитах имеется достаточно фермента **карбоангидразы** (или карбоангидратазы) (рис. 34.7). Большинство ионов HCO_3^- , которые возникают в эритроцитах, диффундируют в плазму крови. Из плазмы крови в эритроциты в обратном направлении перетекают ионы Cl^- (**перенос хлорида**, или сдвиг Гамбургера). Он осуществляется ионным обменником AE1 (прежде называвшимся третьим связывающим белком).

Значительная часть избытка H^+ , возникающего при диссоциации углекислоты, поглощается выступающим здесь в роли буфера гемоглобином. Величина pH в эритроцитах (pH 7,2) практически не падает благодаря их высокой **буферной емкости**, основывающейся главным образом на высокой концентрации в них гемоглобина (330 г/л) и его многочисленных молекул гистидина. Кроме того, буферной роли гемоглобина способствует происходящая в то же время отдача им O_2 в ткани, так как дезоксигемоглобин обладает гораздо лучшими свойствами по сравнению с оксигемоглобином, в том числе из-за уменьшенной доли диссоциировавших имидазольных колец в гистидинах (эффект Холдейна; см. выше).

Образование карбамата. Примерно 5% CO_2 в крови пребывает в форме карбаминов, преимущественно в виде карбаминогемоглобина:



34.4. Транспорт CO_2 в крови

Формы транспорта

■ CO_2 возникает в больших количествах в ходе метаболизма как конечный продукт окисления углеродсодержащих соединений; в эритроцитах он гидратируется до углекислоты, которая диссоциирует до HCO_3^- и H^+ .

Диффундирование CO_2 в кровь. Парциальное давление CO_2 в артериальной крови, втекающей в периферические капилляры в тканях, составляет **40 мм рт. ст.** (5,3 кПа). В окружающих их клетках парциальное давление CO_2 достигает более высоких значений, так как CO_2 постоянно образуется как конечный продукт окисления углеродсодержащих соединений (в среднем приблизительно 16 моль/24 ч). Следуя **градиенту давления** физически растворенные молекулы CO_2 диффундируют в капилляр. Значения парциального давления CO_2 в венозной части капиллярной сети варьируют в зависимости от локальной скорости метаболизма и интенсивности кровообращения между 40 и 60 мм рт. ст. (5,3–8,0 кПа). Парциальное давление CO_2 в смешанной венозной крови (в правом предсердии, рис. 34.1) составляет в среднем **46 мм рт. ст.** (6,1 кПа).

Гидратация. Лишь незначительная часть CO_2 остается физически растворенной в крови. Преобладающая часть в эритроцитах сразу гидратируется до углекислы (H_2CO_3), а затем диссоциирует до ионов дикарбоната (HCO_3^-) и водорода (H^+):



Реакция гидратации без помощи катализатора протекает крайне медленно. В крови она тем

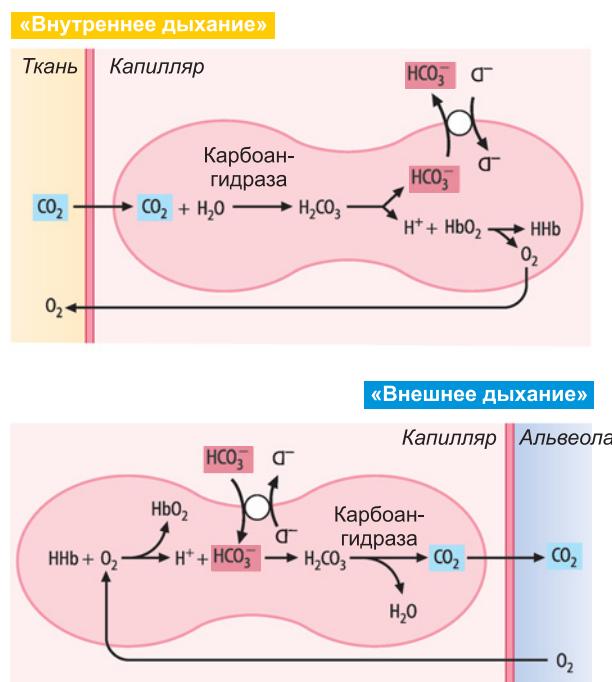


Рис. 34.7. Химические реакции, протекающие в эритроцитах в ходе газообмена в тканях («внутреннее дыхание») и в легких («внешнее дыхание»)

Дезоксигемоглобин связывает большее количество CO_2 , чем оксигемоглобин, так как при дезоксигенации становятся вакантными дополнительные NH_2 -группы.

Передача CO_2 в легочных капиллярах. При прохождении крови сквозь легкие упомянутые реакции протекают в обратном направлении из-за наличия градиента CO_2 между протекающей по легочным капиллярам кровью (P_{CO_2} 46 мм рт. ст.) и альвеолярным пространством (P_{CO_2} 40 мм рт. ст.). HCO_3^- диффундирует из плазмы крови в эритроциты и связывается там с H^+ в углекислоту, которая распадается затем на H_2O и CO_2 (рис. 34.7). Реакции способствуют доступность ионов H^+ , которые отдаются гемоглобином при его оксигенации (см. выше). Оксигенация требует, кроме того, высвобождения CO_2 из карбаминогемоглобина. Обычно P_{CO_2} в крови во время прохождения по легким становится равным альвеолярному P_{CO_2} . При тяжелых нарушениях диффузии (например, при воспалении легких), напротив, высокий альвеоло-капиллярный градиент P_{CO_2} сохраняется.

Количественный аспект. В смешанной венозной крови транспортируется примерно 530 мл CO_2 на литр. Артериальная кровь содержит в среднем еще примерно 480 мл CO_2 на литр. 90% от этого количества пребывает в виде двууглекислой кислоты, 5% — в виде карбаминогемоглобина и 5% — просто в растворенном виде. Относительное распределение вклада каждой из этих составляющих в легочном обмене CO_2 в итоге несколько иное: 85% от выдыхаемого через легкие CO_2 происходит из пула двууглекислой кислоты, 10% — из карбаминогемоглобина («оксилабильный карбamat») и 5% — из физически растворенного CO_2 .

Кривая связывания CO_2

! В противоположность транспорту O_2 для транспорта CO_2 не характерно насыщение.

Кривая связывания CO_2 коренным образом отличается от кривой связывания O_2 (рис. 34.8). С одной стороны, для нее характерен гиперболический рост. С другой стороны, для процесса связывания CO_2 не характерно насыщение. По этой причине кривая связывания CO_2 откладываться может не в процентной доле от максимума, а только непосредственно в единицах концентрации (мл CO_2 /л или ммоль/л крови). При одинаковом P_{CO_2} дезоксигенированная кровь может принимать большее количество CO_2 , так как дезоксигенированный гемоглобин может служить более эффективным буфером для поглощения ионов H^+ , образующихся при диссоциации углекислоты. Согласно закону действующих масс равновесие реакции должно

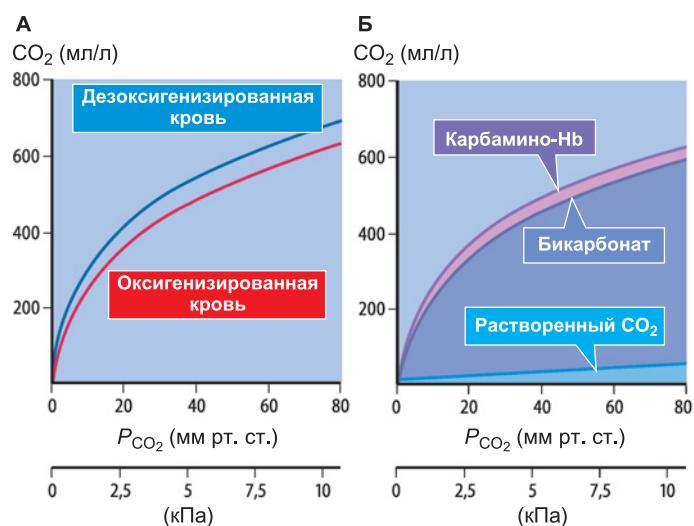


Рис. 34.8. Транспорт CO_2 в крови. А. Кривые связывания CO_2 в дезоксигенированной и оксигенированной крови. Б. Доля участия разных форм CO_2 в его транспорте в оксигенированной крови в зависимости от P_{CO_2}

смещаться при этом в направлении образования H^+ и HCO_3^- . Кроме того, дезоксигемоглобин лучше, чем оксигемоглобин, способен к связыванию CO_2 в карбаматах. На рис. 34.8Б представлено, как с ростом парциального давления CO_2 все более увеличивается количество образовывающегося HCO_3^- (и физически растворенного CO_2). Лишь образование карбамина поддерживается на соответствующем насыщению уровне и остается при высоком P_{CO_2} постоянным.

Коротко

Транспорт CO_2 в крови

Образующийся в ходе обмена веществ CO_2 поступает в кровь в растворенном виде. В эритроцитах затем происходят следующие процессы:

- при участии карбоангидразы CO_2 гидратируется до углекислоты;
- углекислота немедленно диссоциирует до H^+ и HCO_3^- ;
- протоны поглощаются выступающим в роли буфера гемоглобином;
- HCO_3^- в обмен на Cl^- диффундирует в плазму крови;
- кроме того, CO_2 образует с аминогруппами гемоглобина карбаматы.

При передаче CO_2 в легких все эти процессы протекают в противоположном направлении.

Для кривой связывания CO_2 кровью, которая отображает количество растворенного газа от его парциального давления, нехарактерно насыщение.

Содержание CO_2 в артериальной крови составляет примерно 480 мл, а в смешанной венозной примерно 530 мл в каждом литре крови.

34.5. Зародышевый газообмен

Транспорт O_2 и CO_2

! Зародыш снабжается необходимым O_2 через плаценту; в обратном направлении из зародыша в материнскую кровь диффундирует CO_2 .

Сосудистая система. В создании плаценты принимают участие ткани как матери, так и зародыша. Непрерывность диаплacentарного газообмена имеет большое значение для правильного функционирования систем органов зародыша и его роста. Материнская кровь течет по спиральным артериям сквозь децидуальную оболочку по направлению к хориону зародыша, зона контакта которого с плацентой напоминает диск, и по базальной вене возвращается обратно. Зародышевые кровеносные сосуды (ветви пупочной вены и пупочной артерии) находятся в ворсинчатом дереве, выдаваясь в интервелярное пространство. Зародышевая и материнская кровь разделены тонкой прослойкой ткани (зародышевый капиллярный эндотелий, базальная мембрана и синцитиотрофобласт); соответственно разницам в значениях парциальных давлений O_2 диффундирует из материнской в зародышевую, а CO_2 , наоборот, из зародышевой в материнскую.

Парциальное давление O_2 и CO_2 . Парциальное давление O_2 в артериальной зародышевой крови в *v. umbilicalis* крайне низкое. При прямых измерениях итоговые значения оказываются между 15–30 мм рт. ст. Парциальное давление CO_2 артериальной зародышевой крови составляет примерно 44 мм рт. ст. при pH от 7,35 (табл. 34.1). Обмену CO_2 в плаценте способствует гипервентиляция в материнском организме на поздних стадиях беременности, в результате которой артериальное парциальное давление CO_2 при величине pH 7,44 составляет в среднем только 32 мм рт. ст.

Фетальный гемоглобин

! Снабжение зародыша O_2 обеспечивается сильной аффинностью к нему эритроцитов и высокой концентрацией гемоглобина в крови.

O_2 в зародышевой крови. Без адаптации артериальная кровь зародыша при парциальном давлении O_2 20–25 мм рт. ст. достигает только 30–40% от насыщения O_2 . Тем не менее в действительности это примерно 50% от насыщенности, так как зародышевые эритроциты обладают **сильной аффинностью** к O_2 . Зародышевый гемоглобин (**HbF**), содержит две γ -цепи вместо двух β -цепей и имеет меньше сайтов для присоединения 2,3-дифосфоглицерата. P_{50} зародышевой крови составляет при

Таблица 34.1. Парциальное давление газов в материнской и зародышевой артериальной крови

	Материнская кровь	Зародышевая кровь
P_{CO_2} (мм рт. ст.)	78 (\pm 17)	21 (\pm 4)
P_{CO_2} (мм рт. ст.)	32 (\pm 4)	44 (\pm 6)
pH	7,44 (\pm 0,03)	7,35 (\pm 0,04)

стандартных условиях 22 мм рт. ст. по сравнению с аналогичным показателем 27 мм рт. ст. у взрослого (см. выше). Кроме того, транспорт O_2 из материнской крови в кровь зародыша облегчается эффектом Бора, закисление материнской крови во время прохождения ее через плаценту способствует отдаче O_2 . Эффект Бора в плаценте проявляется особенно отчетливо, так как поступление O_2 в кровь зародыша облегчается ее одновременной алкализацией.

Концентрация гемоглобина. Низкое парциальное давление O_2 в зародышевых тканях вызывает стимуляцию в них эритропоэза. Концентрации эритроцитов и гемоглобина и вместе с тем содержание O_2 в крови повышаются. Концентрация гемоглобина плода перед рождением составляет в среднем 160 г/л.

Возможные патологии. Приостановка диаплacentарного транспорта O_2 может в течение всего нескольких минут привести к внутриутробной смерти. Наиболее частой причиной недостаточной интенсивности диаплacentарного транспорта O_2 является **спад интенсивности кровоснабжения** интервелярного пространства из-за понижения артериального давления в материнском организме. Сокращения матки во время родов также приводят к уменьшению интенсивности интервелярного кровоснабжения и снижению парциального давления O_2 в артериальной крови зародыша. Острый недостаток O_2 вызывает у плода снижение частоты сердечных сокращений. Продолжительная нехватка O_2 приводит к отеку мозга и может вызвать остающиеся на всю жизнь его повреждения.

Особенности газообмена вскоре после рождения. В течение первых 3 месяцев после рождения концентрация гемоглобина в крови младенца опускается до минимума, примерно равного 120 г/л (трехмесячная редукция; разд. 34.2). Новые образующиеся эритроциты содержат HbA, так что изначальные (зародышевые) эритроциты с сильной аффинностью к O_2 и эритроциты со слабой аффинностью к O_2 циркулируют в крови совместно. Нормальная для взрослого организма аффинность крови к O_2 достигается, когда в возрасте 12–18 месяцев после рождения деградируют все зародышевые эритроциты.

Коротко

Эмбриональный газообмен

В плаценте O_2 диффундирует из материнской крови в кровь зародыша, а CO_2 диффундирует в противоположном направлении. Поступлению O_2 в тело плода способствует:

- высокое сродство гемоглобина (HbF) к O_2 ;
- высокая концентрация гемоглобина в крови плода.

Парциальное давление O_2 в крови плода очень низкое.

Литература

- Geers C, Gros G (2000) Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. *Physiol Rev* 80: 681–715
Nikinmaa M (1997) Oxygen and carbon dioxide transport in vertebrate erythrocytes: An evolutionary change in the role of membrane transport. *J Exp Biol* 200: 369–380
Perutz MF (1970) Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin. *Nature* 228: 726–739
Roach RC, Wagner PD, Hackett PH (2001) Hypoxia: from genes to the bedside. Kluwer Plenum, New York Winslow RM (2002) Blood substitutes, *Current Opinion Hematol* 9: 146–151

Глава 35

Кислотно-основный баланс

Флориан Лане

Введение

Девушка потеряла сознание в приемной больницы. Дежурный врач сразу обратил внимание на глубокое дыхание пациентки. Он предположил развитие у нее ацидоза (закисление крови), который принуждает пациентку к усиленному дыханию. Причиной ацидоза является абсолютный недостаток инсулина при сахарном диабете. Как только ингибирующее влияние инсулина на деградацию жиров прекращается, при их разрушении из жировой ткани высвобождаются триглицериды и жирные кислоты. Жирные кислоты диссоциируют (отдают в раствор H^+), увеличивая тем самым концентрацию H^+ в крови. Подозрение врача на сахарный диабет дополнительно подтверждают обнаружением заметно повышенной концентрации глюкозы в крови, являющейся последствием сниженного поглощения глюкозы при недостатке инсулина. Введение пациентке инсулина не только понизило концентрацию глюкозы в ее крови, но и устранило ацидоз. Нормализация состава ее крови в итоге привела пациентку в чувство.

соответствует концентрации H^+ примерно равной 0,04 мкмоль/л. В клетках концентрация H^+ обычно несколько выше (рН 7,0–7,3). При увеличении концентрации H^+ , т. е. уменьшении рН крови до значения менее 7,37, развивается ацидоз, а при уменьшении концентрации H^+ , или, иначе, увеличении рН крови до значения более 7,43, развивается алкалоз.

Влияние концентрации H^+ на протекание обмена веществ. Свойства ферментов, транспортных белков, рецепторов и т. д. находятся в зависимости от степени диссоциации определенных аминокислот (в первую очередь гистидина), а следовательно, от окружающего их рН. Таким образом, от рН зависит множество клеточных функций. Среди прочих ферменты, осуществляющие гликолиз, прежде всего фосфофруктокиназы, ингибируются ростом концентрации H^+ (ацидоз) и стимулируются ее падением (алкалоз). Алкалоз способствует интенсивному протеканию гликолиза и синтезу молочной кислоты, ингибирует глюконеогенез и ведет к накоплению цитрата. В свою очередь, ацидоз способствует разложению глюкозы через пентозофосфатный цикл. ДНК-синтаза и деление клетки (клеточная пролиферация) ингибируются внутриклеточным ацидозом. Факторы роста, активирующие Na^+/H^+ -обменник, увеличивают рН клетки и вместе с тем создают предпосылку для клеточной пролиферации.

Каналы. Многие ионные каналы в значительной степени чувствительны к рН. Так, некоторые K^+ -каналы открываются при алкалозе, а при ацидозе закрываются. Таким образом, алкалоз служит одним из факторов, способствующих выведению K^+ по K^+ -каналам в эпителиях почек. Алкалоз усиливает, а ацидоз ослабляет поток Ca^{2+} по Ca^{2+} -каналам в клетку.

Концентрация Ca^{2+} в клетке. При увеличении концентрации ионов H^+ в цитозоле они направля-

35.1. Уровень рН и его поддержание за счет буферов

Физиологические функции, на которые влияет рН

! Свойства белков зависят от окружающей концентрации H^+ ; концентрация H^+ влияет на множество совершенно различных физиологических функций.

Концентрации H^+ во внеклеточном и внутриклеточном пространствах. В норме значение рН крови находится в диапазоне между 7,37 и 7,43, что

ются в **митохондрии** в обмен на Ca^{2+} . Далее H^+ вытесняют Ca^{2+} из сайтов связывания в белках, вследствие чего концентрация Ca^{2+} в цитозоле может повыситься. Одновременно естественным образом происходит ингибирование **Ca^{2+} -каналов** в миокарде и скелетной мускулатуре (см. выше). Во время мышечного сокращения в цитозоль поступает лишь немного дополнительного Ca^{2+} .

Скелетные и сердечные мышцы, кровообращение. Ацидоз уменьшает силу сокращения миокарда, скелетной мускулатуры и остальных мышц из-за ингибирования потока Ca^{2+} в цитозоль (см. выше). Кроме того, H^+ вытесняет Ca^{2+} из сайтов связывания с тропонином. Ацидоз способствует расширению **сосудов** (вазодилатация), а алкалоз — их сужению (вазоконстрикция). При ацидозе снижается пропускная способность щелевых контактов, вследствие чего замедляется прохождение волн возбуждения по сердечной мускулатуре.

Связывание O_2 и Ca^{2+} в крови. Ацидоз уменьшает, а алкалоз увеличивает аффинность гемоглобина к кислороду. Алкалоз способствует диссоциации белков плазмы, что предоставляет возможность для лучшего связывания Ca^{2+} . С другой стороны, при алкалозе Ca^{2+} образует комплексы с HCO_3^- . Если алкалоз возникает вследствие избытка гидрокарбоната (метаболический алкалоз; см. ниже), тогда оба эффекта складываются и активность Ca^{2+} в плазме сильно падает.

■■■ При усиленном выдохании CO_2 (гипервентиляции) происходит, с одной стороны, развитие алкалоза (см. ниже) и вместе с тем более интенсивное связывание Ca^{2+} с белками. Однако, с другой стороны, концентрация угольной кислоты в крови в то же время падает, поэтому Ca^{2+} оказывается связанным с ней в меньшей степени. В результате концентрация свободного Ca^{2+} практически не изменяется.

Свойства буферов

! При высокой концентрации H^+ буферы способны связывать эти ионы, а при низкой концентрации — высвобождать их, ослабляя тем самым амплитуду колебания концентрации H^+ .

Уравнение Гендерсона–Хассельбаха. Буферная система может обратимо привязывать или отдавать H^+ :



При этом AH обозначается как непродиссоциировавшая кислота, а A^- как продиссоциировавший анион этой кислоты.

Число молекул AH , отдающих H^+ в единицу времени (J^1), пропорционально концентрации этих молекул ($[\text{AH}]$):

$$J^1 = k^1 \cdot [\text{AH}].$$

Скорость обратной реакции соединения H^+ и A^- до AH (J^{-1}) является функцией концентраций H^+ ($[\text{H}^+]$) и A^- ($[\text{A}^-]$):

$$J^{-1} = k^{-1} \cdot [\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-],$$

где k^1 и k^{-1} — константы, описывающие скорость соответствующих реакций. Их значения зависят не только от $[\text{H}^+]$, $[\text{A}^-]$ и $[\text{AH}]$, но и от температуры и ионной силы.

При равновесии $J^1 = J^{-1}$ и

$$k^1 \cdot [\text{AH}] = k^{-1} \cdot [\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-],$$

а также

$$k^1/k^{-1} = K = [\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]/[\text{AH}].$$

Логарифмируя это выражение:

$$\lg K = \lg [\text{H}^+] + \lg ([\text{A}^-]/[\text{AH}])$$

и принимая $\lg [\text{H}^+] = -\text{pH}$, а $\lg K = -\text{pK}$, получаем

$$\text{pH} = \text{pK} + \lg ([\text{A}^-]/[\text{AH}]).$$

Это уравнение Гендерсона–Хассельбаха описывает связь между pH и соотношением $[\text{A}^-]/[\text{AH}]$ (рис. 35.1).

■■■ **Пример расчета.** Мочевая кислота имеет pK 5,8. При pH 6,8 около 91% от ее общего количества находится в диссоциированной форме ($[\text{A}^-]$), а около 9% — в недиссоциированной форме ($[\text{AH}]$):

$$\lg ([\text{A}^-]/[\text{AH}]) = \text{pH} - \text{pK} = 6,8 - 5,8 = 1,0,$$

$$\lg 1,0 = 10, \text{ т. е. } [\text{A}^-]/[\text{AH}] = 10 : 1.$$

При pH 5,8 диссоциирует половина молекул кислоты, а при pH 4,8 диссоциирует всего лишь около 9%.

Уравнение для слабых оснований. По аналогии с уравнением Гендерсона–Хассельбаха для слабых кислот может быть выведено следующее уравнение для слабых оснований:

$$\text{pH} = \text{pK} + \lg ([\text{B}]/[\text{BH}^+]),$$

где $[\text{B}]$ и $[\text{BH}^+]$ — концентрации свободной и связанной с H^+ форм основания соответственно.

Буферная емкость. Буферная система уменьшает изменения концентрации H^+ путем связывания H^+ (при увеличении концентрации H^+) или высвобождения H^+ (при уменьшении концентрации H^+). Степень того, насколько данный буфер способен компенсировать изменения концентрации H^+ , характеризует буферная емкость (K_p):

$$K_p = \Delta[\text{H}^+]/\Delta\text{pH}.$$

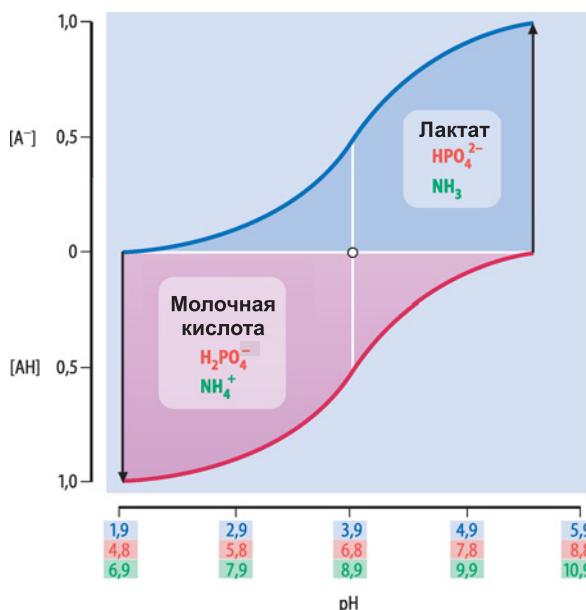


Рис. 35.1. Диссоциация в буферных системах. Относительные концентрации протонированной формы $[AH]$ (показано красным цветом) и непротонированной формы $[A^-]$ (синий цвет) главного компонента различных буферных систем (молочная кислая/соль молочной кислоты; $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$; NH_4^+/NH_3) представлены как функции от pH. При возрастании pH (все большем уменьшении концентрации H^+) молочная кислота, $H_2PO_4^-$ и NH_4^+ отдают протоны (H^+), вместе с тем концентрации молочной кислоты, $H_2PO_4^-$ и NH_4^+ (показано красным цветом) опускаются, а концентрации соответственно лактата, HPO_4^{2-} и NH_3 (показано синим цветом) повышаются. Сумма количества протонированной формы и непротонированной формы остается постоянной

Буферная емкость тем больше, чем выше концентрация буфера. Кроме того, емкость буфера уменьшается при удалении друг от друга значений pH и pK.

Пример расчета. Молочная кислота имеет pK 3,9 (рис. 35.1). Если смешать 9 ммоль/л соли молочной кислоты ($[Lac^-]$) и 9 ммоль/л молочной кислоты ($[LacH]$), то pH установится на том же значении 3,9:

$$pH = pK + \lg([Lac^-]/[LacH]) = 3,9 + 0, \text{ так как } \lg 1 = 0.$$

Если затем к этому раствору добавить 3 ммоль/л NaOH (тем самым понизив концентрацию свободных H^+ на 3 ммоль/л), то 3 ммоль/л молочной кислоты начнут отдавать H^+ и диссоциируют до лактата. Концентрация лактата вырастет до 12 ммоль/л, а концентрация молочной кислоты опустится до 6 ммоль/л. Значение pH вследствие этого увеличится:

$$pH = pK + \lg([Lac^-]/[LacH]) = 3,9 + 0,3 = 4,2.$$

Повышение pH с 3,9 до 4,2 требует добавления 3 ммоль/л NaOH; буферная емкость будет равняться, следовательно, 3 ммоль/л/0,3 pH = 10 ммоль/л за единицу pH.

Если же к раствору добавить еще 3 ммоль/л NaOH, концентрация лактата вырастет до 15 ммоль/л, а концентрация мо-

чевой кислоты опустится до 3 ммоль/л. Значение pH снова увеличится:

$$pH = pK + \lg([Lac^-]/[LacH]) = 3,9 + 0,7 = 4,6.$$

При повторном добавлении NaOH буферная емкость составила 3 ммоль/л / 0,7 pH = 4,285 ммоль/л за единицу pH.

Буферы в крови

! Половину основных буферных систем крови обеспечивают белки; однако самым эффективным буфером крови является H_2CO_3/HCO_3^- -система, так как она может регулироваться.

Белки. Половина основных буферных систем крови (чья концентрация в норме составляет около 48 ммоль/л) приходится на белки. В области нормальных для крови значений pH белки могут связывать H^+ , главным образом, присоединяя его к гистидину. Также в норме при уменьшении pH крови примерно на единицу 5 ммоль/л H^+ связывают белки плазмы (прежде всего альбумин), а 16 ммоль/л — H^+ -гемоглобин. Дезоксигемоглобин имеет несколько более низкую кислотность, чем оксигемоглобин (разд. 34.2) и связывает поэто-му при том же значении pH больше ионов H^+ .

H_2CO_3/HCO_3^- -система. Еще более эффективно, чем белки, работает H_2CO_3/HCO_3^- -система (pK 3,3). Система H_2CO_3/HCO_3^- — относится к открытым буферным системам: CO_2 постоянно образуется в ходе метаболизма и выдыхается через легкие (разд. 34.4). В то же время HCO_3^- может синтезироваться или разлагаться в почках совместно с печенью (см. ниже). В присутствии фермента карбонангиразы соотношение H_2CO_3 и CO_2 находится в состоянии равновесия:

$$[CO_2] = 10^{2,8} \cdot [H_2CO_3].$$

В этом случае уравнение Гендерсона—Хассельбаха может быть переформулировано следующим образом:

$$pH = 6,1 + \lg[HCO_3^-]/[CO_2]$$

или, если вместо концентрации CO_2 подставить его парциальное давление:

$$pH = 6,1 + \lg[HCO_3^-]/(0,226 [\text{ммоль} \times \\ \times l^{-1} \cdot kPa^{-1}] \cdot pCO_2 [kPa]).$$

Пример расчета. При концентрации угольной кислоты ($[HCO_3^-]$) 24 ммоль/л и pCO_2 5,3 кПа (40 мм рт. ст.) pH составляет 7,4 ($6,1 + \lg 20$).

Другие буферы. Белки и система CO_2/HCO_3^- — это две наиболее важные буферные системы крови. Концентрация других буферов, таких как фосфат

и тем более органические кислоты, слишком незначительна, для того чтобы вносить существенный вклад в буферную емкость крови.

Суммарная концентрация буферных систем в крови. Если через легкие выдыхается меньше CO_2 , чем его производится в ходе обмена веществ, то концентрация CO_2 или углекислоты в крови растет. Углекислота диссоциирует до HCO_3^- и H^+ , высвобождающиеся протоны связываются. На каждый ммол/л HCO_3^- , возникающий этим способом, 1 ммол/л буферной систем белков убавляется. Общая концентрация буферных систем крови остается, таким образом, при измерениях концентрации CO_2 постоянной. При независящих от CO_2 изменениях концентрации HCO_3^- (разд. 35.3), например в случае потери его через почки, соответствующим образом изменяется и суммарная концентрация буферных систем.

Роль буферов в моче

■ Даже при кислом pH мочи почки могут выводить необходимые количества H^+ , лишь связанные с буфером; к самым важным буферным системам относятся система $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ (нетитруемая кислая) и система $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ (титруемая кислая).

Выведение протонов почками. При деградации аминокислот, прежде всего их серосодержащих групп, до сульфата ежедневно в норме образуется до 100 ммол H^+ , которые необходимо выделить через почки. Однако даже если pH мочи падает до 4,5, концентрация H^+ в свободном виде не превышает 30 мкмоль/л. Поэтому почка может выводить H^+ только при помощи буферов. Особое значение имеют две буферные системы:

- **$\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ -система**, на которую обычно приходится примерно 60% от ежедневно выделяемого количества H^+ ;
- **$\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ -система**, вклад которой в выделение H^+ составляет 30%.

Небольшая часть H^+ выводится в связанном с мочевой кислотой (рК 5,8) виде.

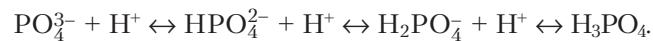
$\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ -буфер. NH_3 образуется при ацидоze в проксимальных канальцах почек из глютамина (реакция катализируется **глутаминазой**) и выделяется в виде NH_4^+ . Тем самым почки выводят как H^+ , так и азот. NH_3 является слабым основанием с рК 9, при pH крови 7,4 отношение $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ составляет приблизительно 40:1. В общем случае клеточные мембранны хорошо проницаемы для NH_3 , в то время как NH_4^+ способен проходить сквозь клеточные мембранны только при помощи транспортных систем (например, $\text{Na}^+,\text{K}^+,2\text{Cl}^-$ -котранспортера). NH_3 диффундирует в имеющий кислую реакцию просвет извитых канальцев и, связавшись там с H^+ и превратившись в NH_4^+ , уже не способен вернуться обратно. В толстой части петли Генле

NH_4^+ частично поглощается благодаря $\text{Na}^+,\text{K}^+,2\text{Cl}^-$ -котранспортеру, в результате чего он накапливается в мозговом веществе почек. Диффузия NH_3 в имеющий кислую реакцию просвет собираательных трубочек и образование там NH_4^+ позволяет эффективно выводить NH_4^+ .

NH_4^+ как нетитруемая кислота. С каждой выделенной молекулой NH_4^+ устраняется 1 H^+ . При титровании кислой мочи с NaOH до нейтрального значения pH 7,0 H^+ остается связанным в виде NH_4^+ (рК 9). На этом основании NH_4^+ называется нетитруемой кислотой в моче.

Регулирование выделения $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$. Образование NH_3 в проксимальных канальцах в значительной степени зависит от общего кислотно-основного баланса: ацидоz стимулирует, а алкалоз ингибирует глутаминазу в почках. Продолжительное образование NH_3 при алкалозе токсично для организма, секрециируется относительно немного H^+ , просвет канальцев имеет щелочную реакцию, вследствие чего меньше NH_3 превращается в NH_4^+ в просвете канальцев и соответственно меньше NH_4^+ выделяется. В проксимальных канальцах образующийся NH_3 отчасти не выделяется, а переходит в кровь. Как NH_3 , так и NH_4^+ уже в очень незначительных концентрациях оказывают токсичное воздействие на организм (прежде всего на нервную систему).

Фосфатная буферная система. Фосфат — трехосновная кислота, которая в зависимости от преобладающего pH среды может находиться в полностью диссоциированном, частично или вовсе не диссоциированном состоянии:



Величина рК соответствующих реакций равняется соответственно 2,0, 6,8 и 12,3. При нормальном pH крови (pH 7,4) 80% от всего количества фосфата находится в форме HPO_4^{2-} , а 20% — в форме H_2PO_4^- . Формы PO_4^{3-} или H_3PO_4 составляют менее 1%. При закислении мочи HPO_4^{2-} связывает H^+ и реагирует, таким образом, как H_2PO_4^- . При pH мочи 7,4 ионы H^+ дополнительно не связываются с фосфатом, при pH 5,8 примерно 91% от общего количества фосфата находится в форме H_2PO_4^- и примерно 9% — в форме HPO_4^{2-} . При переходе фосфата из крови, имеющей pH 7,4, в мочу (pH 5,8), примерно 70% от его выделяемого количества связывается с H^+ . Таким образом, на то, какое количество H^+ будет выведено с фосфатом, влияет не только количество самого фосфата, но и pH мочи (рис. 35.2).

Фосфат как титруемая кислота. При титровании кислой мочи с NaOH до pH 7 H_2PO_4^- отдает ионы H^+ . Следовательно, фосфат, в противоположность NH_4^+ , является титруемой кислотой в моче.

Двойная эффективность фосфата из костей. Нередко используемый почками для выделения

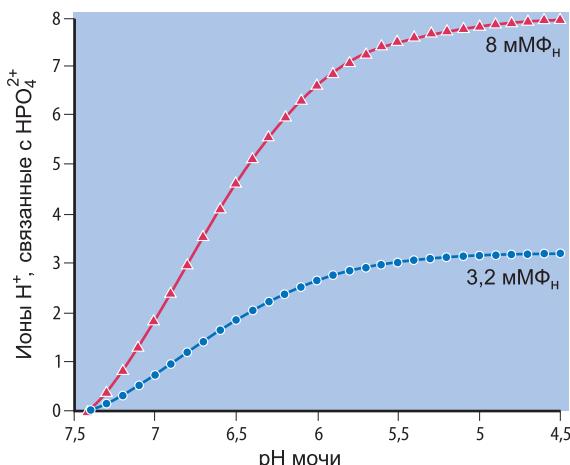


Рис. 35.2. Выведение H^+ с использованием фосфатного буфера в почках. Количество (ммоль на 1 л мочи) связанных фосфатным буфером протонов в моче представлено как функция pH мочи при значении pH плазмы 7,4. Если кислотность в моче не выше, чем в плазме (pH 7,4), фосфат в моче не связывает дополнительных H^+ по сравнению с плазмой и для их выведения он не используется. При закислении мочи фосфатом связывается все больше H^+ . Количество выделяемого с фосфатом H^+ при этом зависит также от количества самого выделяемого фосфата. Поэтому кривая, соответствующая концентрации фосфата в моче в 10 ммоль/л (обозначена красным цветом), более крутая, чем кривая, соответствующая концентрации 3,2 ммоль/л (синий цвет).

фосфат мобилизуется из костей, где он откладывается в виде соли своей наиболее диссоциированной формы (как PO_4^{3-}). Поэтому уже только на мобилизацию фосфата из костей и перевод его в форму HPO_4^{2-} расходуется H^+ .

Коротко

Значение pH

Концентрация H^+ влияет на:

- обмен веществ (прежде всего на гликолиз);
- ионные каналы (прежде всего K^+ - и Ca^{2+} -каналов);
- концентрацию Ca^{2+} в цитозоле и межклеточном пространстве;
- протекание мышечного сокращения (особенно в сердце);
- распространение возбуждения в сердце;
- сопротивление сосудов;
- аффинность гемоглобина к O_2 .

Поддержание буферами значения pH

Изменения в концентрации H^+ слаживаются буферными системами. Самыми важными буферными системами в крови являются:

- белки, в частности гемоглобин;
- $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ -система, которая особенно эффективна ввиду того, что представляет собой открытую систему. Наиболее важными буферами в моче являются $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ и фосфат.

35.2. Регулирование pH

Регулирование pH в клетке

! В клетках имеется несколько транспортных систем, для того чтобы поддерживать pH цитозоля постоянным.

Процессы транспорта H^+ в клетках. Несмотря на происходящие изменения pH в межклеточном пространстве, показатель pH в клетке демонстрирует удивительное постоянство, располагаясь, как правило, вблизи 7,1. В количественном отношении наиболее важным транспортером H^+ является Na^+/H^+ -обменник в клеточной мембране (рис. 35.3). Движущей силой для него служит градиент Na^+ . При величине градиента Na^+ 1 : 10 (снаружи 150, внутри 15 ммоль/л) он способен поддерживать внутриклеточный pH на значении 7,1, в случае если внеклеточный pH опускается до 6,1. Еще более резкие градиенты pH способны создавать расходящие АТФ H^+ -АТФаза и H^+/K^+ -АТФаза. Везде, где необходимо накачивать H^+ во внеклеточное пространство для создания там кислой среды, например в желудке (разд. 38.4) или в дистальных канальцах и собирательных трубочках почки (разд. 29.5), они всегда играют важную роль. Na^+/H^+ -ионный обменник и H^+ -АТФазы используются также для закисления внутриклеточных везикул (разд. 1.1).

Транспорт двууглекислой кислоты. Так как CO_2 может хорошо проходить сквозь клеточную мембрану и клетка переводит CO_2 в форму HCO_3^- , потеря клеткой HCO_3^- ведет к закислению внутриклеточного пространства. Двууглекислая кислота может теряться клеткой через $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -ионный обменник, анионные каналы и через котранспорт с Na^+ . В частности, симпорт с Na^+

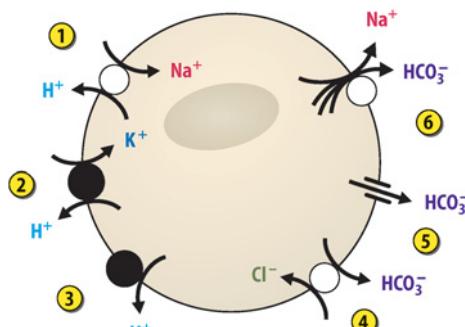


Рис. 35.3. Транспортные процессы, участвующие в регулировании клеточного pH. Транспортные процессы, ведущие к защелачиванию клетки (слева) и транспортные процессы, которые в норме приводят к закислению клетки (справа). (1) Na^+/H^+ -обменник; (2) K^+/H^+ -АТФаза; (3) H^+ -АТФаза; (4) $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменник; (5) HCO_3^- -канал; (6) $\text{Na}^+, 3\text{HCO}_3^-$ -симпортер

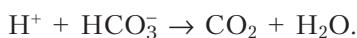
служит для поддержания электрохимического равновесия (разд. 3.3) и поэтому может направлять двууглекислую кислоту обратно в клетку.

Согласованная работа легких и почек при регулировании уровня pH в крови

Через легкие выдыхается CO₂; почки способны выводить HCO₃⁻ или образовывать HCO₃⁻ из H₂CO₃ и выводить возникающий при этом H⁺; оба органа одинаково важны для поддержания нормального pH крови.

Кооперация легких и почек. Легкие и почки выполняют комплементарные функции при регулировании кислотно-основного баланса. Легкие влияют на pH ввиду того, что через них выдыхается CO₂, а почки регулируют кислотно-основный баланс посредством выведения H⁺ или HCO₃⁻.

Регуляция через выдыхание CO₂. Если выведение H⁺ почками не успевает за темпами возникновения H⁺ в ходе метаболизма, в легких должно выдыхаться больше CO₂, для того чтобы предотвратить рост концентрации H⁺:



Выдыхаемое ежедневно количество CO₂ находится обычно в пределах 15 моль, что многократно превосходит выделяемые через почки количества H⁺ (обычно до 100 ммоль; см. выше).

Необходимость выведения H⁺ через почки. Если объемы выделяемого почками H⁺ оказываются сниженными в течение длительного срока, легкие уже не могут этого компенсировать: при устранении свободного H⁺ путем **выдыхания CO₂ расходуется HCO₃⁻**, потому его концентрация в крови уменьшается. Значение pH крови при этом напрямую зависит от величины отношения [HCO₃⁻]/[CO₂]. В результате, для того чтобы сохранять pH постоянным, при уменьшении концентрации HCO₃⁻ концентрация CO₂ в крови также должна опускаться. Легкие должны еще долго выдыхать его в больших количествах, до тех пор пока концентрация HCO₃⁻ не будет скорректирована уже почками.

Пример. Если у пациента отказывают почки, они оказываются совершенно не способными выводить H⁺, хотя до 100 ммоль/л H⁺ продолжает ежедневно образовываться в процессе метаболизма. Как внутриклеточный, так и внеклеточный pH должны оставаться постоянными, и весь избыточный H⁺ (100 ммоль) реагирует с внеклеточным HCO₃⁻ до CO₂, который должен затем выдыхаться. Таким путем ежедневно образуется дополнительно еще 0,1 моль CO₂, что, впрочем, не столь существенно на фоне 15 моль CO₂, выдыхаемых всегда в норме, и требует повышения интенсивности вентиляции менее чем на 1%. В ходе реакции H⁺ с HCO₃⁻ тем не менее внеклеточная концентрация HCO₃⁻ в то же

время опускается примерно на 5 ммоль/л, и, с учетом того, что общий объем внеклеточного пространства составляет около 20 л (примерно 100 ммоль/20 л), в общей сложности она становится меньше приблизительно на 20%. Чтобы сохранять pH постоянным, концентрация CO₂ аналогичным образом должна опускаться минимум на 20% (если последующее уменьшение количества HCO₃⁻ пренебрежимо мало). Выдыхаемое легкими количество CO₂ (M_{CO₂}) напрямую зависит от концентрации CO₂ в альвеолах, а она, в свою очередь, равняется концентрации CO₂ в артериальной крови ([CO₂]_a): M_{CO₂} = V_a · [CO₂]_a, где V_a обозначает интенсивность вентиляции альвеол (разд. 32.2). При понижении [CO₂] на 20% величина V_a должна повышаться на 25% для того, чтобы количество выдыхаемого CO₂ (15 моль/день) оставалось прежним. Это означает, что дыхание в легких для сохранения pH крови постоянным при избытке концентрации H⁺ в 100 ммоль/л должно протекать в самом деле по меньшей мере на 25% интенсивнее. Легкие должны находиться в состоянии гипервентиляции так долго, как это может потребоваться для того, чтобы почки успели адаптироваться и концентрация HCO₃⁻ в крови вновь была нормализована. Если почки так и не начинают выводить достаточное количество H⁺ (например, в случае их отказа), легкие оказываются способными лишь замедлить, но не предотвратить развитие ацидоза.

Согласованная работа печени и почек при регулировании общего кислотного обмена

В случае ацидоза печень отдает глутамин, из которого в почках образуется NH₄⁺, затем NH₄⁺ выводится из организма; в случае алкалоза в печени образуется мочевина и выведения NH₄⁺ не требуется.

Обмен глутамина. В норме до двух третей от всего выделяемого количества H⁺ в почках выводится ими в форме NH₄ (разд. 35.1). Достаточное количество NH₃ может синтезироваться только в том случае, если почки обеспечиваются притоком глутамина. Концентрация глутамина в крови зависит от метаболизма глутамина в печени (рис. 35.4): в норме печень расходует глутамин для **синтеза мочевины**, при этом формально в уравнении записываются 2NH₄⁺ и 2HCO₃⁻:



NH₄⁺ образуется благодаря работе **глутамина** в перипортальных клетках печени. Перивенозные клетки печени, напротив, способны поглощать NH₄⁺ и посредством **глутаминсигнат** преобразовывать его в глутамин.

Регулирование метаболизма глутамина. При алкалозе в печени преобладает активность глутамина и потребление глутамина. При ацидозе активность глутамина подавляется и преобладает чистая продукция глутамина. Поэтому при ацидозе почки располагают большим количеством глутамина для синтеза NH₄⁺ и его дальнейшего выведения. В противоположность глутаминазам

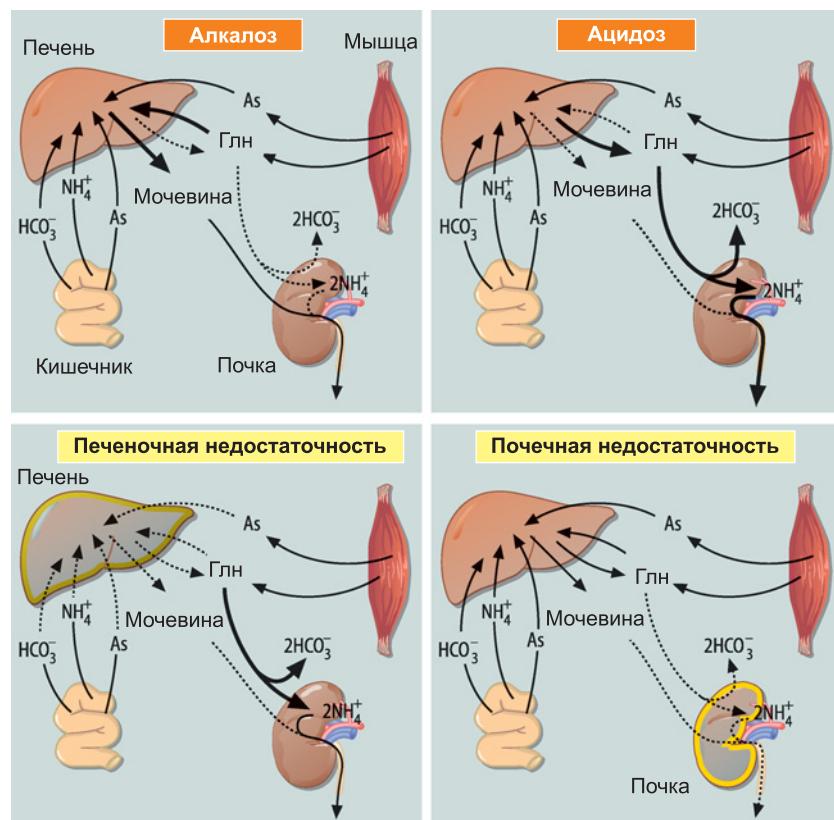


Рис. 35.4. Кооперация печени и почек при регулировании кислотно-основного баланса.

Из кишечника и мускулатуры в печень поступают NH_4^+ , HCO_3^- и аминокислоты (глутамин). При алкалозе в печени активируются глутаминазы и начинается разложение глутамина и образование мочевины из NH_4^+ и HCO_3^- . Почки при этом выделяются мочевина, но не H^+ . При ацидозе глутаминазы в печени ингибируются, синтез мочевины прекращается и печень синтезирует глутамин. Кроме того, при ацидозе глутаминазы активируются в почках и поступающий туда глутамин разлагается до NH_3 , а H^+ выводится в связанном с ним виде в форме NH_4^+ . При печеночной недостаточности синтез мочевины в печени нарушается, из-за чего развивается алкалоз. При почечной недостаточности там нарушаются процессы разложения глутамина и выведения H^+ , что приводит к ацидозу

в печени почечные глутаминазы ацидозом стимулируются. В почках, в отличие от печени, образующийся NH_4^+ выделяется, а HCO_3^- не расходуется на синтез мочевины. Образующийся при разложении глутамина HCO_3^- , таким образом, остается в организме. При алкалозе NH_4^+ из глутамина расходуется совместно с HCO_3^- для синтеза мочевины и с мочевиной выводится не только NH_4^+ , но и HCO_3^- .

Образование H^+ и CO_2 в ходе обмена веществ

! В ходе обмена веществ непрерывно образуется CO_2 , который необходимо выдыхать через легкие и H^+ , который требуется выводить через почки.

Образование CO_2 и его выдыхание. В ходе обмена веществ при окислительном разложении различных субстратов ежедневно образуется примерно 15 моль CO_2 . Здоровые легкие способны удалять и большие количества CO_2 . Поэтому по-

вышенное образование CO_2 в клетках не приводит, как правило, к росту концентрации CO_2 в артериальной крови.

Фиксированные кислоты. В дополнение к CO_2 (или H_2CO_3) в процессе метаболизма возникают кислоты, которые не могут быть удалены через легкие (фиксированные кислоты), и в таком случае необходимо выделять H^+ через почки. Погавляющая часть фиксированных кислот возникает при разложении серосодержащих аминокислот: SH-группы окисляются до SO_4^{2-} и 2H^+ . К другим фиксированным кислотам относится **лактат**, возникающий при анаэробном гликолизе, а также жирные кислоты, которые высвобождаются из триглицеридов (рис. 35.5). Жирные кислоты могут превращаться в **ацетоацетат** и **β -гидроксибутират**, а затем диссоциировать и сильно закислять рН крови. За исключением SO_4^{2-} , все упомянутые кислоты могут быть опять метаболизированы, причем высвобожденный H^+ при этом поглощается обратно.

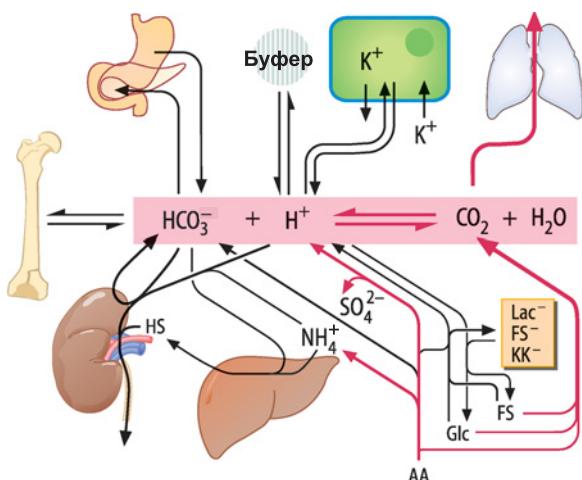


Рис. 35.5. Факторы, влияющие на кислотно-основный баланс. При минерализации костей HCO_3^- расходуется, а при деминерализации вновь высвобождается, при секреции H^+ в желудке HCO_3^- направляется в кровь и вновь расходуется, секретируясь в поджелудочной железе и кишечнике. H^+ связывается буферами (например, гемоглобином). Если клетки поглощают K^+ , H^+ ими отдается, а если ими отдается K^+ , то они поглощают H^+ . Возникающий в процессе метаболизма CO_2 выдыхается через легкие. В процессе метаболизма образуются, кроме того, молочная (Lac) и жирные (FS) кислоты, ацетоацетат и серная кислота (в результате разложения серосодержащих аминокислот), которые при диссоциации отдают H^+ . Ионы H^+ выделяются почками, а при алкалозе может выделяться и HCO_3^- .

Желудочно-кишечный тракт

! Секреция H^+ в желудке сопровождается образованием HCO_3^- ; эпителий поджелудочной железы и эпителий кишки секретируют жидкости, богатые HCO_3^- .

Секреция H^+ в желудке. В желудке при секреции H^+ в париетальных клетках возникает CO_2 , а также H_2CO_3 , при этом HCO_3^- накапливается и поступает в кровь (рис. 35.5). Из-за образования двууглекислой кислоты во время секреции кислого сока в желудке возникает постприандиальный алкалоз, или «прилив щелочи» (*alkaline tide*).

Секреция в кишечнике и поджелудочной железе. Проникновение кислого сока желудка в двенадцатиперстную кишку стимулирует поджелудочную железу секретировать сок, богатый HCO_3^- , вследствие чего реакция просвета кишки снова становится нейтральной и, помимо этого, тратится образовавшийся при секреции H^+ в желудке HCO_3^- (рис. 35.4). При рвоте кислый желудочный сок избегает нейтрализации в двенадцатиперстной кишке и из-за этого в организме возникает избыток HCO_3^- , иными словами, развивается метаболический алкалоз. С другой стороны, панкреати-

ческий свищ и диарея могут приводить к развитию ацидоза.

Кости

! Соли, слагающие кости, являются сильно щелочными; при минерализации костей H^+ потребляется, а при мобилизации солей из кости H^+ расходуется.

Воздействие текущего состояния кислотно-основного баланса на минерализацию костей. Карбонат и щелочная соль фосфата плохо растворимы в воде и потому используются организмом для минерализации костей (разд. 31.3). Ацидоз способствует растворению минералов кости, а алкалоз способствует минерализации костей (рис. 35.5).

Воздействие степени минерализации костей на кислотно-основный баланс. Для минерализации костей, напротив, необходимо образование сильно щелочного фосфата или карбоната, т. е. при минерализации костей H^+ поступает в кровь, а при растворении щелочных минералов костей H^+ расходуется. Ca^{2+} усиливает минерализацию костей, и приток $CaCl_2$ может провоцировать ацидоз.

Воздействие электролитов на кислотно-основный баланс

! Как внеклеточная, так и внутриклеточная концентрация H^+ подвержена влиянию электролитов, прежде всего калия, а также натрия и кальция.

Поваренная соль. Клеточный транспорт HCO_3^- и H^+ , в том числе в почках, зависит от транспорта Na^+ . При избытке NaCl почки должны увеличить объемы его выведения. Если реабсорбция Na^+ в проксимальных канальцах ингибируется, это влияет и на тесно связанную с ней реабсорбцию HCO_3^- в тех же проксимальных канальцах. Поэтому инфузия раствора поваренной соли может привести к бикарбонатурии, а следовательно, к ацидозу. И наоборот, если в случае недостатка NaCl или увеличения объема межклеточной жидкости почки вынуждены увеличивать реабсорбцию Na^+ и не справляются с этим, расходуются значительные количества HCO_3^- (см. 35.1).

35.1. Алкалоз, связанный с истощением объема жиolkости

Физиологические причины патологии. Для выведения через почки значительного количества HCO_3^- требуется подавление реабсорбции HCO_3^- в проксимальных канальцах посредством ингибиования Na^+/H^+ -ионного обменника. При этом, очевидно, происходит потеря не только HCO_3^- , но и ионов

Na^+ . При недостатке объема жидкости и недостатке поваренной соли почки вынуждены увеличивать реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах, например стимулируя Na^+/H^+ -ионный обменник ангиотензином II. Вместе с тем в почках увеличивается и реабсорбция HCO_3^- , что препятствует коррекции алкалоза за счет бикарбонатурии. Подобное истощение объема жидкости, препятствующее коррекции алкалоза, возникает после рвоты кислым желудочным соком и приеме петлевых диуретиков, которые ведут к недостатку объема жидкости из-за подавления реабсорбции NaCl в петле Генле.

Терапия. При поступлении в организм достаточного объема изотонического раствора поваренной соли (например, путем инфузии) может быть достигнута бикарбонатурия и истощение объема жидкости исчезает.

Калий. Кислотно-основный баланс K^+ имеет еще более важное значение: потенциал на клеточных мембранных почти всех клеток поддерживается за счет работы K^+ -каналов. Прирост внеклеточной концентрации K^+ уменьшает химический градиент K^+ и приводит к деполяризации мембранны (разд. 4.6). Падение внеклеточной концентрации K^+ , наоборот, приводит скорее к гиперполяризации клеток. Потенциал на клеточной мемbrane в этом случае начинает создаваться за счет выведения отрицательно заряженного HCO_3^- из клетки. Таким

образом, **гиперкалиемия** в проксимальных канальцах посредством деполяризации мембран и ослащенного базолатерального потока HCO_3^- приводит к внутриклеточному защелачиванию, а Na^+/H^+ -обменник в люменальной клеточной мембране и вместе с тем секреция H^+ в проксимальных канальцах при этом тормозится. Следствием пониженной секреции H^+ в почках является (внеклеточный) ацидоз. Гипокалиемия, наоборот, за счет несколько повышенного выведения H^+ почками ведет к внеклеточному алкалозу (**рис. 35.6**).

Кальций. Минерализация требует поступления кальция в кости (см. выше), что способствует развитию ацидоза.

Коротко

Регулирование pH крови

Регулирование кислотно-основного баланса основывается на кооперации:

- легких, через которые выдыхается CO_2 ;
- почек, по мере необходимости выводящих H^+ или HCO_3^- ;
- печени, которая либо использует глутамин для синтеза мочевины, либо направляет его в почки для синтеза из него NH_4^+ .

Факторы, влияющие на кислотно-основный баланс

- образование CO_2 и H^+ в ходе обмена веществ;
- секреция H^+ в желудке;

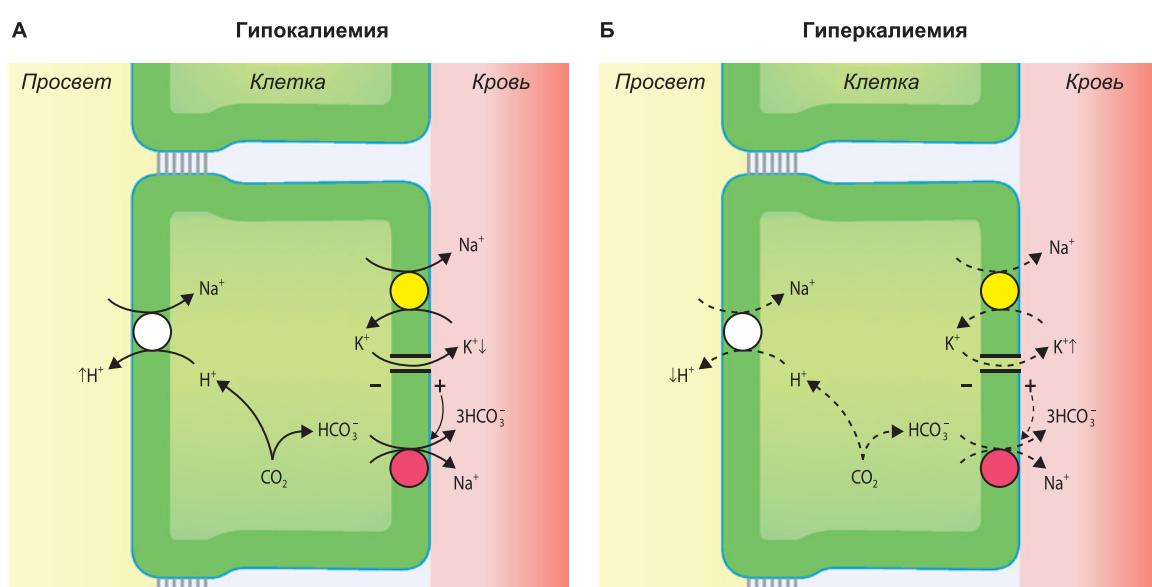


Рис. 35.6. Влияние внеклеточной концентрации K^+ на выведение H^+ почками. А. При гипокалиемии градиент K^+ между базолатеральной мембраной и проксимальным канальцем возрастает, K^+ устремляется наружу, клетка гиперполяризуется, что повышает электрический градиент для $\text{Na}^+, \text{HCO}_3^-$ -котранспортеров. HCO_3^- выводится из клетки, внутриклеточная концентрация H^+ поднимается, что стимулирует и Na^+/H^+ -ионные обменники. Как следствие секреция H^+ усиливается, что может привести к алкалозу. Б. При гиперкалиемии градиент K^+ , потенциал на мемbrane, активность $\text{Na}^+, \text{HCO}_3^-$ -котранспортеров, поток HCO_3^- , внутриклеточная концентрация H^+ , активность Na^+/H^+ -ионных обменников и секреции H^+ уменьшаются. Это может вызвать ацидоз

- секреция HCO_3^- в поджелудочной железе и кишечнике;
- поглощение HCO_3^- при минерализации костей, в частности для связывания с Ca^{2+} ;
- выход H^+ из клеток при росте внеклеточной концентрации калия;
- потери HCO_3^- через почки при избытке поваренной соли в организме.

35.3. Нарушения кислотно-основного баланса

Причины нарушений кислотно-основного баланса

! Нарушения кислотно-основного баланса (ацидоз или алкалоз) по своему происхождению подразделяются на нарушения респираторного или нереспираторного типа.

Классификация. Нарушения кислотно-основного баланса могут быть респираторными и первично связанными с изменениями концентрации CO_2 или нереспираторными (метаболическими или почечными) и первично связанными с изменениями концентрации HCO_3^- (или H^+). На [рис. 35.7](#) представлено несколько графиков, характеризующих подобные нарушения, а в [табл. 35.1](#) — изменения в соответствующих измеряемых величинах.

Респираторный ацидоз. Респираторный ацидоз возникает как результат недостаточно интенсивного выдоха CO_2 через легкие. Причиной может быть гиповентиляция альвеол или затрудненная диффузия CO_2 (разд. 34.4). Кроме того, к респираторному ацидозу ведет подавление работы карбоангидразы в эритроцитах, так как она препятствует достаточно быстрому образованию CO_2 во время короткого контакта крови с альвеолами, затрудняя тем самым выдохание CO_2 . Обычно респираторный ацидоз может быть в ограниченной степени компенсирован повышенным образованием HCO_3^- и выведением H^+ (почечная компенсация).

Респираторный алкалоз. Респираторный алкалоз возникает из-за избыточности объема выдыхаемого через легкие CO_2 (гипервентиляция), в том числе при недостатке кислорода (например, из-за пребывания на большой высоте над уровнем моря) или под влиянием определенных гормонов, нейромедиаторов и экзогенных веществ (разд. 33.3). Сильной гипервентиляцией может иногда сопровождаться эмоциональное возбуждение. Респираторный алкалоз может быть скомпенсирован за счет повышенного выделения HCO_3^- почками. Кроме того, стимуляция гликоголиза при алкалозе (разд. 35.1) приводит к повышенному образованию лактата и росту концентрации H^+ .

Нереспираторный ацидоз. Нереспираторный ацидоз вызывается поглощением HCO_3^- клетками, потреблением HCO_3^- для нужд метаболизма или потерями через почки. Нереспираторный или метаболический ацидоз характеризует низкая концентрация HCO_3^- в крови. Причинами могут быть потери HCO_3^- через почки или кишечник, а также пониженное образование HCO_3^- (или пониженное выделение H^+) в почках (см. 35.2). Избыток H^+ может быть отдаленным последствием нарушения метаболизма, которое ведет к повышенному образованию лактата (например, при недостатке кислорода), жирных кислот, ацетоацетата и β -гидроксибутират (например, при голодании, гипертиреозе). Кроме того, к (внеклеточному) ацидозу ведет гиперкалиемия (разд. 35.2). Метаболический ацидоз может (только частично) компенсироваться за счет гипервентиляции.

Нереспираторный алкалоз. Нереспираторный алкалоз в большинстве случаев является последствием отдачи HCO_3^- клетками или нарушений выделения HCO_3^- почками. Нереспираторный или метаболический алкалоз характеризует высокая концентрация HCO_3^- в крови. Он может быть последствием рвоты кислым желудочным соком (разд. 35.2), чрезмерно большого образования HCO_3^- в почках на фоне повышенного выделения ими H^+ (например, при избытке альдостерона; разд. 21.5) или гипокалиемии (см. 30.6). Истощение объема жидкости располагает к развитию нереспираторного алкалоза, так как препятствует должной его компенсации почками за счет бикарбонатурии (см. 35.1).

Таблица 35.1. Изменения некоторых измеряемых для крови величин при нарушениях кислотно-основного баланса

	pH	$p\text{CO}_2$	$[\text{HCO}_3^-]_a$	$[\text{HCO}_3^-]_s$	BE
Респираторный ацидоз	↓	↑	↑	н	0
Нереспираторный ацидоз	↓	н	↓	↓	↓
Респираторный алкалоз	↑	↓	↓	н	0
Нереспираторный алкалоз	↑	н	↑	↑	↑

Примечание: $[\text{HCO}_3^-]_a$ — текущая (актуальная) концентрация бикарбоната, $[\text{HCO}_3^-]_s$ — стандартный бикарбонат, BE — избыток оснований, н — норма

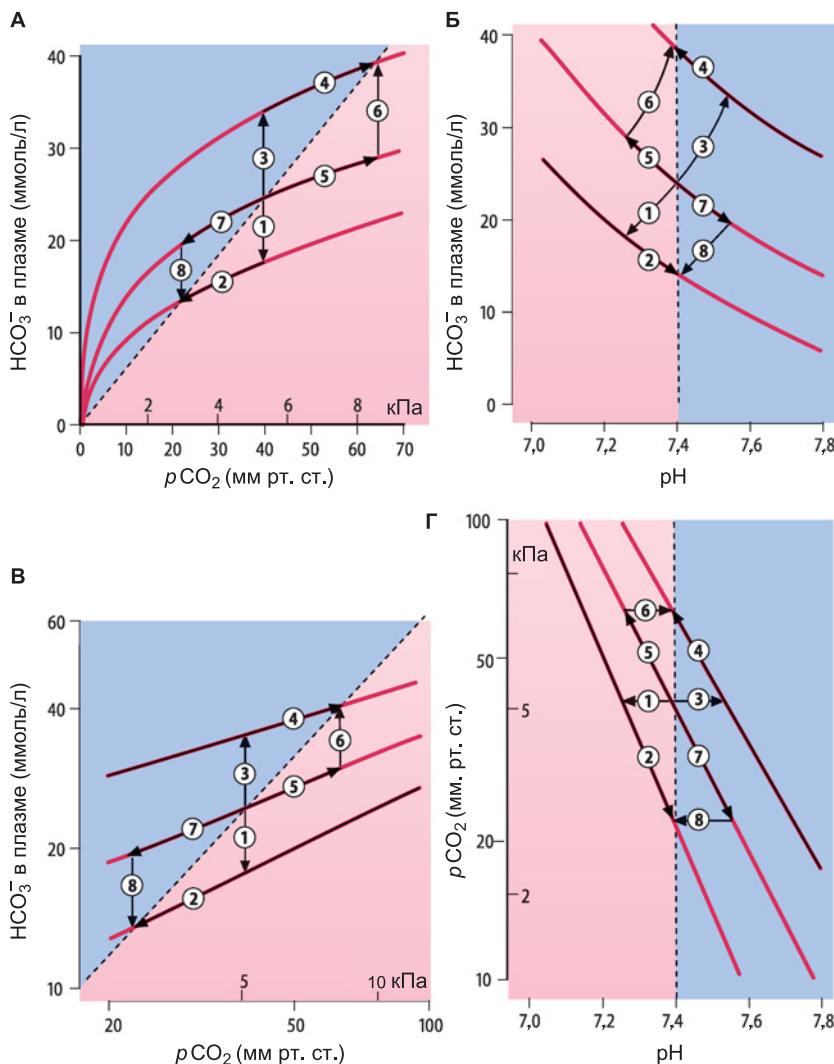


Рис. 35.7. Динамика $p\text{CO}_2$, pH и концентрации HCO_3^- в крови при различных нарушениях кислотно-основного баланса и их компенсации. А. Концентрация HCO_3^- как функция от $p\text{CO}_2$ (линейный масштаб). Б. Концентрация HCO_3^- как функция pH. В. Логарифм концентрации HCO_3^- как функция от $p\text{CO}_2$ (логарифмический масштаб). Г. Логарифм $p\text{CO}_2$ как функция от pH. (1) нереспираторный ацидоз; (2) респираторная компенсация; (3) нереспираторный алкалоз; (4) респираторная компенсация; (5) респираторный ацидоз; (6) почечная компенсация; (7) респираторный алкалоз; (8) почечная компенсация; красным цветом обозначен ацидоз, синим цветом обозначен алкалоз

Нереспираторный алкалоз может компенсироваться дыхательной системой лишь в очень небольших пределах, так как из-за необходимости поглощения O_2 интенсивность вентиляции легких не может сокращаться до сколь угодно низких значений.

Последствия нарушений кислотно-основного баланса

■ Ацидоз ингибит гликолиз, увеличивает отдачу K^+ клетками, уменьшает сократимость сердца и скелетной мускулатуры и нарушает распространение возбуждения в сердце; алкалоз стимулирует гликолиз и увеличивает потребление K^+ клетками.

Последствия ацидоза. Ацидоз ингибирует гликолиз и стимулирует глюконеогенез. Следствием этого является рост концентрации глюкозы в плазме (гипергликемия). Ацидоз из-за отдачи HCO_3^- клетками и деполяризации мембранны ведет к потере клетками K^+ (гипокалиемия).

Из-за закрытия *gap junctions* при ацидозе замедляется прохождение волны возбуждения в сердце. Так как при ацидозе в то же время уменьшается сила сердечного сокращения и происходит дилатация периферических сосудов, возникает угроза **падения артериального давления**. При респираторном ацидозе сильно выраженная дилатация сосудов мозга может приводить к **повышению в мозге артериального давления**.

Последствия алкалоза. Алкалоз стимулирует гликолиз и ингибитирует глюконеогенез. Одним из угрожающих последствий этого является падение концентрации глюкозы в плазме (гипогликемия). Алкалоз усиливает поглощение K^+ клетками, в результате чего его внеклеточная концентрация падает (гипокалиемия). Алкалоз уменьшает концентрацию Ca^{2+} увеличенным соединением с протеинами плазмы и (при метаболическом алкалозе) в HCO_3^- . Сочетание алкалоза и гипокалиемии способствует развитию нарушений сердечного ритма. При хроническом метаболическом алкалозе стимулы, испускаемые дыхательным центром, ослабевают, и повышается вероятность наступления апноэ во время сна. Внезапная коррекция ацидоза (например, в начале диализа; см. 29.8) может привести к отложению фосфата кальция на стенках сосудов, так как гидрофосфат $CaHPO_4$, преобладающий в основной среде, растворяется гораздо хуже дигидрофосфата $Ca(H_2PO_4)_2$, преобладающего в кислой среде (разд. 31.3).

Респираторный алкалоз приводит к излишней **констрикции сосудов мозга** и повышению нервно-мышечной возбудимости. При гипервентиляционной тетании подобное сокращение сосудов мозга может приводить к его недостаточному кровоснабжению (разд. 28.13). Проявлением этого могут быть **судороги**.

Диагностика нарушений кислотно-основного баланса

Нарушения кислотно-основного баланса диагностируются путем измерения pH и концентрации CO_2 в крови.

Измерение pH и pCO_2 . Наличие респираторных и нереспираторных нарушений кислотно-основного баланса легко распознать путем измерения pH и pCO_2 (рис. 35.7 и табл. 35.1). pCO_2 может быть измерено либо непосредственно (CO_2 -электрод), либо определено косвенно при помощи метода Аструпа (рис. 35.8).

Метод Аструпа. Ранее не существовало инструментария для того чтобы измерить значение pCO_2 непосредственно, и потому его необходимо было определять косвенным путем. Текущий pH крови можно узнать путем приведения в равновесие двух проб крови с двумя газовыми смесями известного состава и соответственно измеренного значения pH . На основании этого можно получить две пары значений: соответственно известного pCO_2 и измеренного pH . Обе пары значений можно нанести на диаграмму в логарифмической шкале, использующуюся для определения pCO_2 (рис. 35.7). Измеренные значения отмечают в виде двух точек и по ним проводят прямую. Непосредственно с помощью ее можно получить текущее значение pH и рассчитать величину pCO_2 .

Если pH и pCO_2 известны, величину $[HCO_3^-]$ можно рассчитать по уравнению Гендерсона-Хас-

ельбаха. Кроме того, концентрацию двууглекислой кислоты можно установить графически, исходя из стандартного бикарбоната. Стандартный бикарбонат — это концентрация HCO_3^- , измеренная при значении pCO_2 , равном 40 мм рт. ст. и полной насыщенности гемоглобина кислородом. При сугубо респираторных нарушениях кислотно-основного баланса эта величина остается постоянной.

Основные буферы и избыток оснований. Основными являются все буферы, связывающие H^+ ; по сути, к ним относится HCO_3^- , а также способные к связыванию H^+ аминокислоты в белках (прежде

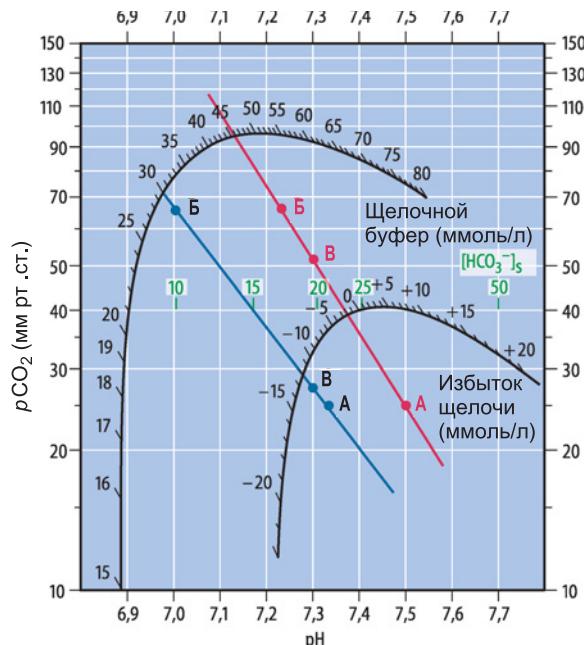


Рис. 35.8. Номограмма Аструпа. Определение pCO_2 , концентрации HCO_3^- , основных буферов путем измерения pH крови. При использовании метода Аструпа измеряют текущий (актуальный) pH (pHa), а затем измеряют pH двух пробных растворов после доведения их до равновесия с двумя растворами сравнения, имеющими различные значения pCO_2 (в данном примере со значениями 25 мм рт. ст. и 65 мм рт. ст.). Соответствующие пары значений (pH и pCO_2) наносятся как *точки* на номограмму (A, B). По *соединяющей их прямой* можно рассчитать pCO_2 для текущего (актуального) pH (B). При pCO_2 40 мм рт. ст. расчеты можно далее вести, исходя из стандартного бикарбоната. Экстраполяция позволяет в итоге определить концентрацию основных буферов (англ. *buffer base*, BB) и величину избытка оснований (англ. *base excess*, BE). Оба образца демонстрируют отчасти респираторно скомпенсированный нереспираторный ацидоз (синий цвет; параметры имеют следующие приближенные значения: $pHa = 7,3$, $pCO_2 = 28$ мм рт. ст., $[HCO_3^-]_s = 15$ ммоль/л, BE = 12 ммоль/л, BB = 30 ммоль/л), а также нескомпенсированный респираторный ацидоз (красный цвет; $pHa = 7,3$, $pCO_2 = 52$ мм рт. ст., $[HCO_3^-] = 27$ ммоль/л, BE = 2 ммоль/л, BB = 46 ммоль/л).

всего гистидин). При изменениях концентрации CO_2 в случае только респираторных нарушений кислотно-основного баланса концентрация основных буферов остается постоянной (разд. 35.1). При нереспираторном алкалозе (например, при рвоте) возникает **избыток оснований** (англ. *base excess, BE*), при нереспираторном ацидозе (например, при потере HCO_3^- через почки) возникает **недостаток оснований** (отрицательный BE). Динамика концентрации основных буферов, в том числе положительный или отрицательный BE, может быть представлена в графическом виде (рис. 35.9). Степень избытка или недостатка оснований позволяет сделать первую оценку того, какое количество HCO_3^- необходимо добавить в ходе терапии, для того чтобы исправить его нехватку.

35.2. Почечный тубулярный ацидоз

Причины. К почечному тубулярному ацидозу ведет утрата почками способности выводить H^+ должным образом. Причинами нарушения собственно их функционирования или регуляции участвующих в этом процессах транспорта являются генетические дефекты или приобретенные повреждения клеток эпителия почек. Различают две его формы:

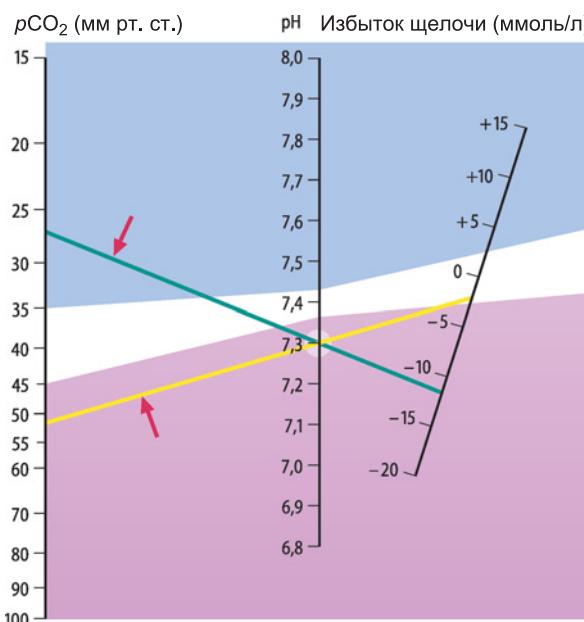


Рис. 35.9. Номограмма к определению базового избытка. Мерой для оценки соответствующих величин $p\text{CO}_2$ (слева) и pH (посередине) в артериальной крови служит шкала избытка оснований BE (справа) при ее экстраполяции. Оба образца указывают на отсутствие респираторно скомпенсированного нереспираторный ацидоз (зеленый; $p\text{CO}_2 = 28$ мм рт. ст.; pH = 7,3; BE = -12 ммоль/л), а также нескомпенсированный респираторный ацидоз (желтый, $p\text{CO}_2 = 52$ мм рт. ст.; pH = 7,3; BE = -2 ммоль/л). Область нормальных значений оставлена незакрашенной

- Проксимальный тубулярный ацидоз вызывается прежде всего пониженной активностью Na^+/H^+ -ионных обменников ННЕЗ или базолатеральных $\text{Na}^+,\text{HCO}_3^-$ -симпортеров NBC в проксимальных канальцах.

- Дистальный тубулярный ацидоз возникает из-за дефекта H^+ -АТФаз или H^+/K^+ -АТФаз.

Последствия. Последствием проксимального тубулярного ацидоза является бикарбонатурия, сопровождающаяся понижением концентрации HCO_3^- в плазме. Выделение кислой мочи считается нормальной реакцией на понижение концентрации HCO_3^- в плазме. При дистальном тубулярном ацидозе, даже несмотря на пониженную концентрацию HCO_3^- в плазме, значительного закисления мочи произойти не может и ее pH не опускается ниже приблизительно 6,5 единиц. Ацидоз, как правило, компенсируется за счет усиленного выдоха CO_2 через легкие. Дистальный тубулярный ацидоз способствует защелачиванию мочи в результате кристаллизации щелочных солей фосфата, при этом постоянно существует риск образования камней в почках.

Коротко

Нарушения кислотно-основного баланса

Нарушения кислотно-основного баланса возникают из-за ряда причин:

- недостаточно активного выдоха CO_2 (респираторный ацидоз);
- неадекватно интенсивного выдоха CO_2 (респираторный алкалоз);
- потери внеклеточного HCO_3^- через почки, потребления HCO_3^- клетками или излишнего расхода HCO_3^- на связывание с H^+ (нереспираторный ацидоз);
- избытка внеклеточного HCO_3^- при нарушении его выведения почками, отдачи HCO_3^- клетками или повышенного его высвобождения при потерях H^+ (нереспираторный алкалоз).

Последствия

Последствиями являются прежде всего нарушения

- протекания гликогенолиза;
- регуляции концентрации K^+ в крови;
- прохождения волны возбуждения и сокращения в сердце;
- нервно-мышечной возбудимости;
- регуляции величины сопротивления в периферических сосудах.

Диагноз может быть поставлен на основе измерения pH, $p\text{CO}_2$ и концентрации буферов в крови.

Литература

- Alpern RJ, Hebert SC (2008) The Kidney, 4th edition. Academic Press
 Chadha V, Alon US (2009) Hereditary renal tubular disorders. Semin Nephrol 29 (4): 399–411

- Chiche J, Brahimi-Horn MC, Pouysségur J (2009) Tumor hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: a common feature in cancer. *J Cell Mol Med* [Epub ahead of print]
- Gatenby RA, Gillies RJ (2004) Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer* 4 (11); 891–9
- Karet FE (2009) Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 20 (2); 251–4
- Pereira PC, Miranda DM, Oliveira EA, Silva AC (2009) Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. *Curr Genomics* 10 (1): 51–9
- Wagner CA, Devuyst O, Bourgeois S, Mohebbi N (2009) Regulated acid-base transport in the collecting duct. *Pflugers Arch* 458 (1): 137–56
- Weber C, Kocher S, Neeser K, Joshi SR (2009) Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: an overview. *Curr Med Res Opin* 25 (5): 1197–207

Глава 36

Кислород в тканях: субстрат, сигнал и повреждающий фактор

Ульрих Пол

Введение

В своем романе «20 000 лье под водой» Жюль Верн описывает, как подводная лодка «Наутилус», достигнув Южного полюса, оказалась в ледяной ловушке под водой и только в последнюю минуту смогла выбраться оттуда, когда запасы кислорода, по всей видимости, уже заканчивались. Рассказчик описывает последствия нехватки кислорода: «...я начал задыхаться. Мое лицо стало багровым, губы посинели, а разум затуманился. Я не мог нормально ни видеть, ни слышать и больше не ощущал времени. Мои мышцы были обездвижены...»

Хотя недостаток кислорода в воздухе может привести к состоянию, близкому к смерти, избыток кислорода также опасен. Например, при погружении в воду на большие глубины необходимо сократить долю кислорода в дыхательной смеси до значений ниже 1%, чтобы избежать токсического действия кислорода, парциальное давление которого вместе с увеличением глубины повышается на легкие и центральную нервную систему.

Клетки нуждаются в постоянном поступлении энергии в форме АТФ. Получение энергии за счет работы дыхательной цепи митохондрий обычно возможно только при постоянном снабжении тканей кислородом. Следовательно, энергетические потребности ткани в значительной мере соответствуют ее потребности в кислороде.

Ограниченнное запасание энергии. Энергетическая потребность обычно покрывается полностью только при постоянном поступлении кислорода. При нарушении кислородного обеспечения для удовлетворения энергетической потребности используются энергетические запасы клетки в виде АТФ и креатинфосфата. Однако их количества ограничены, поэтому энергетическая потребность покрывается только на некоторое время и лишь частично. Производство энергии за счет анаэробного гликолиза также не компенсирует нарушение кислородного обеспечения, поскольку повышенную потребность клеток в глюкозе нельзя удовлетворить без достаточного кровоснабжения в течение длительного отрезка времени, скорость выведения образующегося лактата при этом также недостаточна. В результате увеличения концентрации лактата в тканях и крови при ярко выраженным недостатке О₂ развивается нереспираторный ацидоз (разд. 35.3).

Последствия энергетического дефицита. Дефицит кислорода при нарушении дыхания или кровоснабжения приводит к снижению скорости синтеза АТФ. Это приводит к ингибиции АТФ-зависимых процессов синтеза и транспорта, что отрицательно влияет на клеточные функции. Например, пониженная активность Na⁺/K⁺-АТФазы ведет к снижению градиента концентрации калия между внутри- и внеклеточной средой. В результате клеточная мембрана деполяризуется, что влечет за собой сначала повышение, а затем снижение возбудимости нервных и мышечных клеток. В эпителиальных клетках при недостатке О₂ на-

36.1. Потребность в кислороде

Энергетическая потребность

! Клетки нуждаются в энергии для поддержания своей структуры и функций, эту энергию можно получить только при постоянном снабжении кислородом; недостаток кислорода приводит к ухудшению функции.

Для поддержания структуры и беспрепятственного выполнения специфических функций клет-

блюдается пониженная способность к реабсорбции в результате снижения градиента концентрации Na^+ в клеточной мемbrane. То же касается способности эпителиальных клеток к секреции.

Потребление O_2

! Потребление кислорода тканью определяется функциональным состоянием клеток.

До тех пор пока уровень кровоснабжения достаточен для транспортировки в ткань количества кислорода, необходимого для покрытия энергетических затрат, потребность в кислороде и его потребление одинаковы. Измерив потребление кислорода, можно с высокой точностью определить потребность организма в кислороде и, следовательно, в энергии. Однако при недостаточном кровоснабжении измеримое потребление кислорода органом может быть значительно ниже, чем его фактическая потребность в кислороде и энергии.

Потребление O_2 в покое. Потребление O_2 различными органами или их компартментами в состоянии покоя и при нормальной температуре тела представлено в **табл. 36.1**. Потребление O_2 (\dot{V}_{O_2}) органом обычно выражается в миллилитрах на 1 г или 100 г веса в минуту и вычисляется по принципу Фика по величине кровотока в органе (\dot{Q}) и разнице концентрации O_2 в артериальной и венозной крови (avD_{O_2}), согласно уравнению:

$$\dot{V}_{O_2} = avD_{O_2} \cdot \dot{Q}. \quad (1)$$

В состоянии покоя высокое потребление O_2 наблюдается в сердечной мышце, в сером веществе мозга (например, в коре больших полушарий), в печени и коре почек, в то время как уровень потребления O_2 в неактивной скелетно-мышечной

ткани, селезенке и белом веществе мозга невысок (табл. 36.1).

Локальные различия потребления O_2 . Во многих органах с помощью различных методов можно определить региональные различия кровоснабжения. Можно выявить различия в потреблении O_2 между участками органов, если локально измерить его концентрацию в соответствующих венах. Кровоток и потребление O_2 в отдельных участках органов можно напрямую определить неинвазивным путем с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Таким образом, можно продемонстрировать, что, например, в мозге, миокарде и в почках существуют значительные региональные различия потребности в кислороде. К примеру, среднее потребление O_2 в коре почек в несколько раз превышает таковое для внутренней области и сосочек мозгового вещества почек.

Потребление O_2 при интенсивной работе органов. Любая интенсификация функционирования органа приводит к повышению его энергетической потребности и, следовательно, к повышению потребления O_2 клетками. При физической нагрузке потребление O_2 миокардом увеличивается по сравнению с таковым в покое в 3–4 раза, в то время как потребление O_2 задействованными в работе группами скелетных мышц может возрастать более чем в 20–30 раз по отношению к значениям в состоянии покоя.

Модуляция потребления O_2

! Температура, гормоны, а также клеточные модуляторы влияют на потребление кислорода клетками.

Влияние температуры на потребление O_2 . Потребление O_2 тканью в значительной степени зависит от температуры. Снижение температуры

Таблица 36.1. Средние показатели кровотока (Q) и потребления O_2 (V_{O_2}) в различных органах человека при температуре 37 °С

Орган	Область нагрузки	Кровоснабжение (мл · 100 г ⁻¹ · мин ⁻¹)	Затрата O_2 (мл · 100 г ⁻¹ · мин ⁻¹)
Мозг	Весь мозг	40–60	3–4
	Серое вещество	60–100	5–10
	Белое вещество	20–30	1–2
Почка	Вся почка	400	6
	Кора	400–500	9
	Мозговое вещество	25	0,4
Сердечная мышца	Физический покой	80–90	7–10
	Сильная нагрузка	до 400	до 40
Скелетная мышца	В покое	3–5	0,3–0,5
	Сильная нагрузка	50–150	10–20

тела, в особенности после выпадения или блокады терморегуляторной функции, приводит к снижению кислородной потребности ткани в результате ограниченного энергетического обмена клеток. По этой причине хирургические операции, при которых на определенное время необходимо прервать кровообращение и, следовательно, поступление питательных веществ и O_2 к определенным органам с высоким потреблением кислорода, зачастую проводятся в условиях пониженной температуры тела (гипотермии). При этом в случае интактной терморегуляторной функции компенсаторная повышенная активность подавляется медикаментозно, как, например, это имеет место для скелетной мускулатуры (повышение мышечного тонуса, холдовая дрожь; разд. 39.4). Повышение температуры тела (гипертермия) приводит к общему возрастанию кислородной потребности тканей.

36.1. Терапевтическое сокращение потребления кислорода с помощью гипотермии

Путем понижения температуры тела можно достичь сокращения потребления кислорода клетками. Это имеет значение, если в ходе операции нужно временно прекратить снабжение органа кровью или имеется тяжелое нарушение кровоснабжения с соответствующими признаками повреждения органа.

В двух терапевтических исследованиях был изучен эффект длительной (многочасовой) фазы гипотермии на выживаемость и функцию мозга у взрослых и новорожденных. У взрослых после предшествующей остановки сердца из-за фибрилляции желудочков температура тела за 24 ч была снижена до 32–34 °С. У новорожденных после тяжелых родов матери появлялись признаки сильного недостатка кислорода и неврологические дефициты с понижением температуры тела на 3 дня до 33 °С. В обоих исследованиях гипотермия достигалась внешним охлаждением при одновременном торможении непроизвольной мышечной дрожи с помощью медикаментов. По сравнению с детьми в контрольной группе, у которых температура тела была нормальной при стандартном лечении, гипотермическая терапия показала значительно более высокие уровни выживаемости пациентов и существенное сокращение неврологических повреждений. Можно предположить, что важную роль наряду с другими эффектами (например, торможением выброса медиаторов и воспалительных реакций) сыграло снижение потребления кислорода в мозге.

Почему бы тогда не охладить пациентов еще сильнее, чтобы добиться лучших эффектов? Снижение температуры имеет множество других воздействий: например, при понижении температуры тела из-за увеличения вязкости крови ухудшается кровоснабжение органов. Уже при температуре 27 °С часто возникает фибрилляция желудочков. При температуре ниже 15 °С происходит полное выпадение функции Na^+/K^+ -АТФазы. Из-за этого

после отогревания на поздних стадиях появляются повреждения, такие как набухание клеток из-за повышенной внутриклеточной концентрации натрия.

Модуляция потребления кислорода. Потребление кислорода всеми органами может значительно увеличиваться за счет гормональных эффектов, например под действием гормона щитовидной железы ТЗ. Модуляция может соблюдаться и на локальном уровне. Например, оксид азота (NO) способен понизить потребление кислорода клетками за счет взаимодействия с гемсодержащими белками в дыхательной цепи.

Коротко

Энергетическая потребность

Энергия, необходимая для поддержания структуры и функций клеток, практически полностью обеспечивается аэробным метаболизмом. Энергетическая и кислородная потребности соответствуют друг другу. Последняя в отсутствие нарушений кровоснабжения соответствует потреблению кислорода. Потребность в кислороде и его затраты зависят от активности клеток и могут иметь региональные различия в отдельных органах. Различные факторы, прежде всего температура тела, гормоны и NO, влияют на потребление O_2 . Этот показатель определяют как результат произведения артериовенозной разницы концентрации O_2 в крови и объема кровотока (принцип Фика). При недостатке кислорода энергетическая потребность может быть удовлетворена только на небольшое время за счет клеточных запасов энергии (АТФ, креатинфосфат) и за счет анаэробного гликолиза.

36.2. Обеспечение ткани кислородом

Кислородный обмен

! Обмен дыхательных газов между кровью и клетками осуществляется путем диффузии; его интенсивность в основном зависит от плотности сети капилляров и их перфузии, а также от разницы парциального давления газов в крови и тканях.

Парциальное давление дыхательных газов в крови в различных участках сосудистого русла. Среднее парциальное давление кислорода и CO_2 , измеренное в состоянии покоя, схематично представлено на [рис. 36.1](#).

Газообмен. Газообмен можно рассчитать в соответствии с законом диффузии при учете простых моделей в морфологических и функциональных условиях обмена. Определяющими факторами диффузии кислорода из кровеносных сосудов в ткани

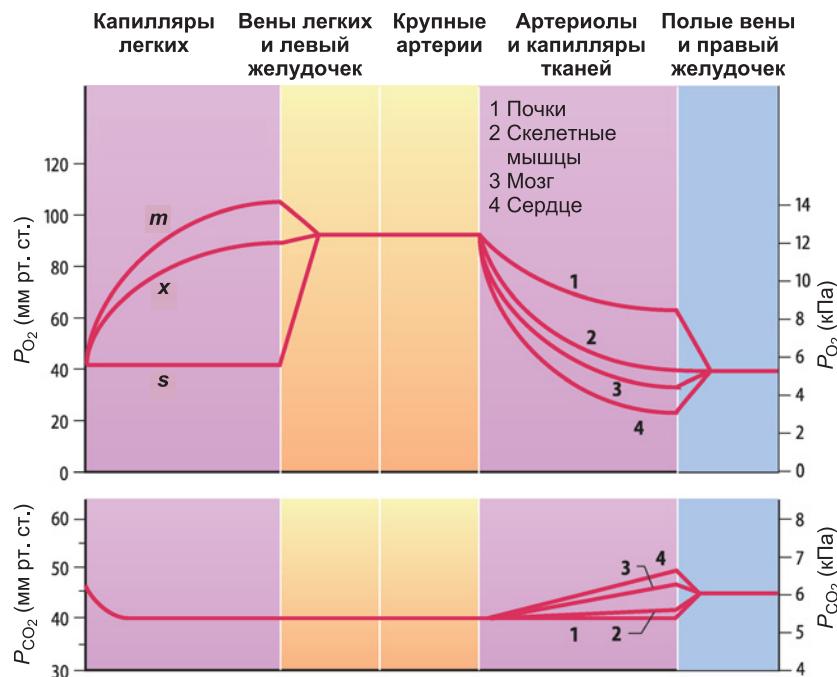


Рис. 36.1. Парциальное давление дыхательных газов в большом и малом кругах кровообращения. Парциальное давление O_2 (P_{O_2}) и CO_2 (P_{CO_2}) в крови в различных участках сосудистого русла в покое. P_{O_2} может достигать максимальных значений в хорошо вентилируемых альвеолах верхней части легкого (m), средний показатель для всех капилляров легких ниже (x). Кровь, которая не проходит через вентилируемые альвеолы, сохраняет венозные показатели (s , для шунта)

являются перфузия терминальных сосудов, а также разница парциального давления, капилляризация ткани (функциональная площадь обмена) и, в зависимости от нее, длина диффузионного пути в ткани.

Транспорт кислорода из сосудов. Диффузия кислорода из крупных артериальных сосудов в ткань чрезвычайно невелика, что подчеркивается необходимостью обеспечения стенок сосудов кислородом через собственные сосуды артерий (*vasa vasorum*). При прохождении через мелкие артерии и артериолы, напротив, в ткань транспортируется значительное количество кислорода. Это в первую очередь служит для покрытия кислородной потребности мышечных стенок этих сосудов. Часть O_2 , диффундирующего из артериол, поступает в кровь мелких вен с противоположным направлением кровотока (функциональная противоточная система) и транспортируется дальше вместе с ней. Таким образом, внутрисосудистое давление кислорода понижается еще до достижения капилляров. Однако наибольшее количество кислорода транспортируется из крови в капиллярах. Их тонкие стенки характеризуются очень малой потребностью в кислороде и оказывают низкое сопротивление диффузии O_2 . Из-за низкой скорости кровотока в капиллярах время, необходимое для диффузии O_2 , увеличивается до 0,3–5 с.

Цилиндр Крога. Для описания газообмена в тканях были разработаны различные модели. Наиболее подходящей для понимания дыхательного

газообмена оказалась модель Крога, описывающая область снабжения капилляра в виде окружающего его цилиндра (рис. 36.2). По модели Крога газообмен происходит в области ткани, где капилляры расположены параллельно друг другу, начинаются на одинаковом уровне и проводят кровь в одном направлении. Хотя *in vivo* такое случается очень редко, цилиндр Крога оказался удобной моделью для изучения газообмена и метаболизма в тканях.

Области тканей, уязвимые к гипоксии. Модель Крога позволяет продемонстрировать, что снижение парциального давления кислорода в артериальной крови или ухудшение кровоснабжения оказывает критическое влияние в первую очередь на снабжение кислородом тех клеток, которые расположены на внешней границе цилиндра ткани, обеспечиваемого капилляром. Особому риску подвержены клетки, расположенные на венозном конце капилляра. Кроме того, было показано, что для различных участков снабжаемой области характерны различные значения P_{O_2} , зависимые как от локального потребления кислорода, так и от условий диффузии.

Парциальное давление кислорода в ткани

! Распределение O_2 в тканях неоднородно. Парциальное давление газа вблизи капилляров выше всего и снижается по мере удаления от них. В клетках его давление выше у мембранны, а при

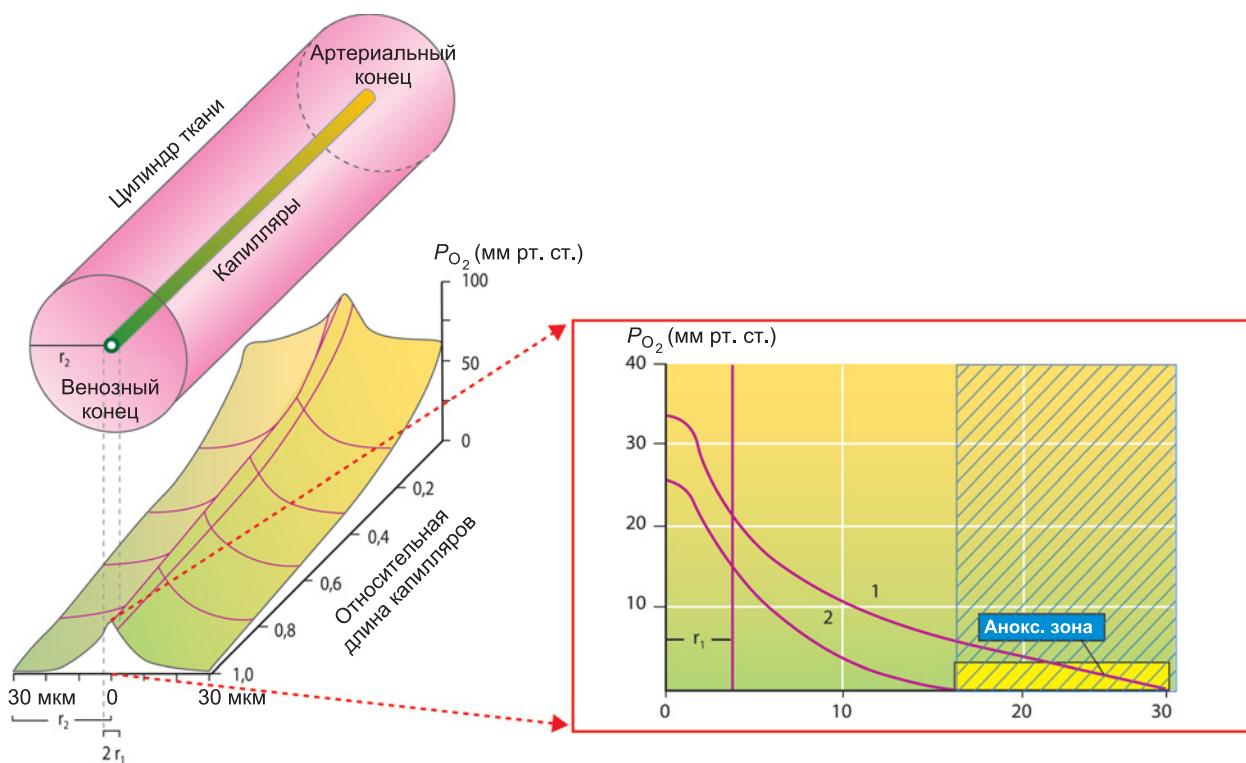


Рис. 36.2. Распределение P_{O_2} в области снабжения капилляра. Схематичное изображение расчетного распределения парциального давления O_2 в цилиндрической области, обеспечивающей кровоснабжение в коре больших полушарий человека (предполагаемое потребление $O_2 = 9 \cdot 10^{-2}$ мл/г · мин, предполагаемый кровоток = 0,8 мл/г · мин) при нормоксии (слева). При нормоксии среднее парциальное давление O_2 крови в капиллярах коры больших полушарий падает с 90 мм рт. ст. (12 кПа) до 28 мм рт. ст. (3,7 кПа). В пределах цилиндрической области среднее падение парциального давления O_2 в направлении от капилляра к периферии цилиндра составляет 26 мм рт. ст. (3,5 кПа) (справа; (1)). При артериальной гипоксии ($P_{O_2} = 50$ мм рт. ст., 6,65 кПа) P_{O_2} в капиллярах снижается настолько, что наиболее удаленные от капилляра клетки, особенно на его венозном конце, больше не могут снабжаться кислородом (справа; (2))

движении внутрь клетки снижается. Для нормального окислительного метаболизма давление O_2 в митохондриях должно составлять по меньшей мере 0,1–1 мм рт. ст.

в ткани с помощью электродов ограничено только легко доступными органами. Например, при заболеваниях мышц или нарушении кровоснабжения скелетных мышц можно измерить распределение O_2 в затронутых заболеванием группах мышц в состоянии покоя и при нагрузке. В результате изменения парциального давления кислорода в скелетной мышце в покое (рис. 36.3) показано частотное распределение давления O_2 в поверхностных слоях при артериальной нормоксии. Измерение давления O_2 с помощью микроэлектродов, прикрепленных к ткани или внедренных в нее, позволяет выяснить особенности снабжения ткани кислородом в данный момент времени и весьма удобно при операциях на головном мозге или при установлении границ ампутации при тяжелых нарушениях кровоснабжения периферии конечностей.

Анализ обеспечения органов кислородом. Чтобы выяснить все условия снабжения органа O_2 , во множестве случаев требуется определить такие важнейшие факторы влияния, как кровоток, потребление O_2 , а также парциальное давление

Критическое давление кислорода в митохондриях. Величина давления O_2 в клетках находится между значением данного показателя в артериальной крови и минимальным давлением, которое даже в физиологических условиях может составлять в отдельных клетках примерно 1 мм рт. ст. (133 кПа). Для протекания нормального окислительного метаболизма в клетке минимальное парциальное давление O_2 в области митохондрий должно быть примерно 0,1–1 мм рт. ст. (13–133 кПа) (критическое парциальное давление O_2 в митохондриях).

Измерение парциального давления кислорода. Прямые измерения парциального давления O_2 в отдельных клетках или межклеточном пространстве возможны с помощью микроэлектродов (полиграфический метод). Измерение давления O_2

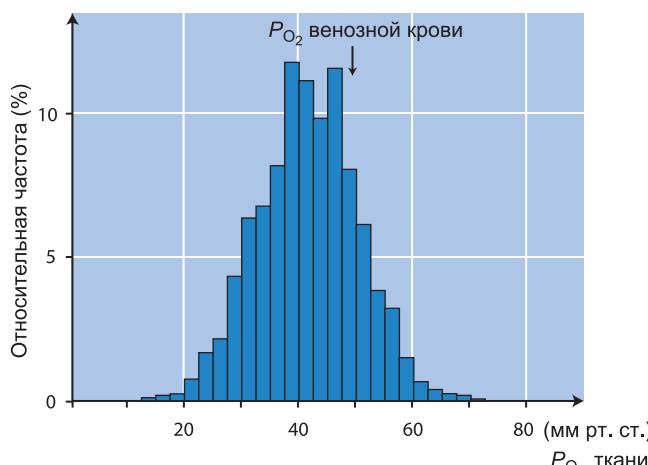


Рис. 36.3. Распределение O_2 в скелетной мышце, измеренное с помощью поверхностных электродов у наркотизированных собак. Здесь видно, что парциальное давление в мышечной ткани неравномерно. Значения демонстрируют типичное для многих тканей нормальное распределение в физиологических условиях; при этом отсутствуют как аноксические значения, так и значения P_{O_2} , соответствующие крупным артериям. Таким образом, среднее парциальное давление O_2 в ткани ниже, чем P_{O_2} , измеренное в венозной крови органа

вдыхаемого газа, pH артериальной крови и на основе этих данных оценить газообмен. Инфракрасная спектроскопия, прежде всего у новорожденных, позволяет получить данные о снабжении тканей кислородом путем определения насыщения гемоглобина кислородом в капиллярной крови и степени окисления цитохромов в клетках таких тканей, как мозг.

Кровоснабжение

! Энергетическая потребность ткани может удовлетворяться только при достаточном кровоснабжении. Последнее при нормальной сердечной функции прежде всего зависит от плотности капиллярной сети и тонуса мышечных стенок артериол.

Капилляризация. Наряду с разницей парциального давления между капиллярной кровью и клетками уровень газообмена в ткани определяется также степенью капилляризации и перфузии терминального участка кровеносного русла. Как поверхность обмена для диффузии газов, так и диффузионный путь непосредственно зависят от числа капилляров, их длины и расположения.

Функциональная плотность капилляров. Капилляризация ткани может варьировать от органа к органу, а во многих случаях в пределах одного и того же органа. Особенно густая капиллярная сеть и, следовательно, благоприятные для газообмена условия характерны для тканей с высоким

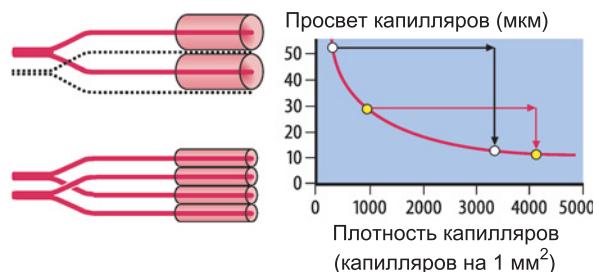


Рис. 36.4. Функциональная плотность капилляров в покое и при нагрузке. При повышенной потребности в кислороде вследствие расширения артериол в скелетной (синий) и сердечной (красный) мышце одновременно функционируют больше капилляров, чем в условиях покоя. Это приводит к увеличению функциональной плотности капилляров (горизонтальная стрелка) и, следовательно, к уменьшению расстояний между капиллярами (вертикальная стрелка). В миокарде функциональная плотность капилляров в покое и при нагрузке значительно выше, чем в скелетной мышце

уровнем энергообмена. Среднее расстояние между капиллярами в коре мозга составляет около 40 мкм, а в скелетной мускулатуре 35 мкм. Однако во многих органах, например в скелетной мускулатуре, в состоянии покоя кровь проходит не по всем капиллярам. Напротив, вазомотория восходящих артериол вызывает ритмические изменения перфузии капилляров. Посредством изменения тонуса мышечных стенок артериол не только изменяется перфузия капилляров, но и увеличивается число одновременно функционирующих капилляров. Участок ткани, обеспечиваемый одним капилляром (см. выше цилиндр Крока), при этом уменьшается и может снабжаться кислородом эффективнее из-за более короткого диффузионного пути и уменьшения числа «потребителей» (рис. 36.4).

Нестационарные условия снабжения. Описанные выше важные для газообмена параметры не являются постоянными. Особенно заметно это на примере миокарда. Сердечная мышца отличается от большинства органов нестационарными условиями обеспечения O_2 . Как кровоснабжение, так и энергетическая потребность миокарда меняются в течение отдельного сердечного цикла. Регулирующие колебания поступления O_2 в миокарде противодействуют противоположным изменениям энергетической потребности отдельных клеток сердечной мышцы (разд. 27.1).

Адаптация к меняющейся потребности в кислороде

! Поступление O_2 в орган регулируется в соответствии с потребностью в нем путем изменения кровотока. Сигналы, исходящие из клеток ткани, влияют на диаметр артериол и, следовательно, на интенсивность кровоснабжения.

Регуляторные механизмы. Увеличение потребности в O_2 , связанное с любым увеличением функциональной активности органа, должно характеризоваться соответствующей регуляцией снабжения органа кислородом. К этому в различной степени (в зависимости от органа) относятся усиленное изъятие O_2 из артериальной крови и на порядок более значимое увеличение поступления O_2 . Как следует из уравнения (2), поступление O_2 в ткани может увеличиваться за счет усиления кровотока и увеличения содержания O_2 в артериальной крови. Поскольку в физиологических условиях гемоглобин в артериальной крови практически полностью насыщен O_2 , нет почти никакой возможности добиться дальнейшего повышения содержания O_2 в артериальной крови за счет гипервентиляции. Увеличение поступления O_2 в ткани при моментальном возрастании потребности в O_2 в первую очередь осуществляется за счет усиления кровоснабжения.

Регуляция кровоснабжения органов. Степень кровоснабжения органа в первую очередь определяется величиной сердечного выброса и сопротивлением артериол органа. Адаптация поступления O_2 в орган к его кислородной потребности достигается локальной регуляцией кровоснабжения с помощью локальных метаболических факторов, а также гуморальных и нейронных регуляторных механизмов. Нервное и гуморальное влияние на кровоснабжение органов и локальные регуляторные механизмы подробно представлены в разд. 28.8.

Долговременная адаптация. Если в органе долгосрочно увеличивается потребность в O_2 , то наряду с острым усилением кровоснабжения органов происходит адаптация размера кровеносных сосудов (ремоделирование) и, возможно, формирование новых кровеносных сосудов в органе (ангиогенез; разд. 36.4).

Коротко

Снабжение ткани кислородом

Поступление O_2 из крови в ткань происходит преимущественно в капиллярах; кислород диффундирует в клетки по градиенту парциального давления. Парциальное давление O_2 в ткани, следовательно, имеет локальные различия и всегда ниже, чем парциальное давление O_2 в артериальной крови. На него влияет кровоснабжение органа и локальное потребление O_2 . Увеличение потребности в кислороде при интенсивной работе органов компенсируется преимущественно увеличением поступления кислорода в орган. Последнее прежде всего осуществляется за счет увеличения кровотока. При падении парциального давления O_2 в клетке ниже критического уровня для митохондрий ($0,1\text{--}1$ мм рт. ст.), например из-за неадекватного усиления кровоснабжения или по причине его острой недостаточности, клеточный энергетический обмен нарушается.

36.3. Последствия дефицита кислорода

Запасы кислорода в ткани

! Запасы кислорода в тканях очень ограничены; исключение составляют мышечные клетки, в которых кислород обратимо связывается с миоглобином.

Ограничение поступления кислорода. Количество O_2 , доступное для тканевого дыхания, определяется объемом его конвективного транспорта в крови и интенсивностью диффузии между капиллярной кровью и клетками, нуждающимися в кислороде. Поскольку большинство тканей не обладает другими запасами O_2 в дополнение к физически растворенному его количеству, любое ограничение поступления O_2 приводит к его дефициту и к снижению интенсивности окислительного метabolизма, до тех пор пока потребность в O_2 не будет полностью удовлетворена.

Миоглобин как депо кислорода. Исключение составляют мышечные клетки, в которых кислород обратимо связывается с миоглобином (Mb), депонирующим O_2 . Миоглобин является внутриклеточным O_2 -связывающим гемопротеином, присутствующим в сердечной мышце и скелетной мускулатуре в концентрациях 8–10 мг на 1 г ткани. При физиологических значениях температуры и pH его парциальное давление полунасыщения составляет примерно 2,5 мм рт. ст. (333 Па), поэтому мышцы насыщаются кислородом в нормальных условиях. Концентрация миоглобина в мышечной ткани человека, однако, недостаточна, чтобы компенсировать сильный дефицит O_2 в течение долгого времени. В сердце запасов O_2 достаточно для поддержания окислительного метabolизма примерно на 8 с. У тюленей и китов, скелетные мышцы которых отличаются более чем десятикратным содержанием миоглобина, функция этих органов во время погружения может обеспечиваться за счет кислородных депо и дополнительных механизмов адаптации на протяжении 1–2 ч.

Миоглобин облегчает диффузию O_2 . Миоглобин служит не только кратковременным хранилищем O_2 , которое на несколько секунд за счет выделения кислорода (буферная функция) может покрывать кислородную потребность клеток при обусловленном сокращениями ухудшении кровоснабжения мышц. Помимо этого он облегчает транспорт кислорода из внеклеточного пространства, поскольку его молекулы, насыщенные кислородом, могут перемещаться в клетке (облегченная диффузия).

Выключение гена миоглобина. Функциональное значение миоглобина можно продемонстрировать с помощью трансгенных моделей. Животные, у которых не было миоглобина, потому что их ген

миоглобина был выключен, оставались жизнеспособными. Однако они имели более высокую плотность капилляров в тканях, повышенное кровоснабжение органов и большую по сравнению с нормальными подопытными животными концентрацию гемоглобина в крови. Эти адаптационные процессы компенсировали недостаток миоглобина настолько, что при повышенном артериальном P_{O_2} не наблюдалось никакой дисфункции. Однако при сильной артериальной гипоксии кислородная потребность мышечной ткани больше не могла быть удовлетворена, и выпадение функции мышечных клеток происходило при более высоких P_{O_2} по сравнению с контрольной группой. Это указывает на то, что миоглобин прежде всего имеет значение для внутриклеточного транспорта O_2 .

Снабжение кислородом

Поступление O_2 и его утилизация являются важными параметрами для оценки обеспечения тканей кислородом.

Поступление кислорода к органам. Поступление O_2 — это то его количество, которое транспортируется к органу вместе с кровью в единицу времени. Оно является произведением количества O_2 , содержащегося в артериях (C_{aO_2}), и величины кровотока (Q):

$$\text{поступление } O_2 = C_{aO_2} \cdot Q.$$

Как можно видеть из уравнения (2), острое различие поступления O_2 в органы обусловлено разной степенью кровоснабжения. Любое изменение кровотока непосредственно приводит к соответствующему изменению поступления O_2 в ткани. Среднее поступление O_2 в отдельные органы в физиологических условиях может быть определено исходя из содержания O_2 в артериальной крови и представленных в табл. 36.1 значений интенсивности кровотока. Особенно интенсивно снабжаются кислородом корковое вещество почек и серое вещество мозга, в меньшей степени скелетная мускулатура, мозговое вещество почек и белое вещество мозга.

При хроническом дефиците кислорода (например, при пребывании на высоте) кислородная емкость крови может увеличиваться в среднесрочной перспективе прежде всего за счет усиленного образования эритроцитов и синтеза гемоглобина. Однако такая адаптация посредством повышенного образования эритроцитов происходит в определенных границах, поскольку вместе с увеличением гематокрита увеличивается и вязкость крови, а из-за увеличенного таким образом сопротивления потока возрастает нагрузка на сердце. Увеличение гематокрита является следствием вызванного гипоксией

интенсивного синтеза и секреции гормона эритропоэтина, преимущественно тканью почек. Хотя при тканевой гипоксии синтез белков обычно снижается, наблюдается заметное усиление образования некоторых из них.

Коэффициент утилизации O_2 . Под коэффициентом утилизации O_2 органом понимают соотношение потребления O_2 к его поступлению в орган. На основании уравнений (1) и (2), получаем:

$$\text{Коэффициент утилизации } O_2 = \\ = (avD_{O_2} \cdot \dot{Q}) / (C_{aO_2} \cdot \dot{Q}) = avD_{O_2} / C_{aO_2}.$$

В зависимости от потребности ткани, O_2 по-разному используется в отдельных органах. В нормальных условиях кора головного мозга, миокард и скелетная мускулатура в покое потребляют примерно 40–60% от поступающего в организм O_2 . Коэффициент утилизации O_2 может значительно повышаться при интенсивном функционировании органов. Наиболее высокие показатели, в экстремальных случаях достигающие примерно 90%, наблюдаются при тяжелых физических нагрузках в работающих скелетных мышцах и в миокарде. В миокарде, однако, даже в покое коэффициент утилизации кислорода высокий, так что его повышение в сердце при увеличении нагрузки ограничено. В патофизиологических условиях снижение концентрации O_2 в артериальной крови (артериальная гипоксемия) или ухудшение кровоснабжения (ишемия) могут привести к увеличению коэффициента утилизации O_2 в органе.

Нарушения снабжения тканей кислородом

Причинами недостаточного снабжения органа O_2 являются ишемия, артериальная гипоксия и анемия.

Тканевая гипоксия. Нарушение газообмена в легких или нарушение транспорта газов в крови приводит к недостаточному снабжению органов O_2 и к гипоксии ($P_{O_2} <$ нормы) или аноксии ткани ($P_{O_2} = 0$ мм рт. ст.), как только кислородная потребность больше не сможет покрываться поступающим в орган O_2 . Возможными причинами недостаточного снабжения органа кислородом являются ухудшение кровоснабжения органа (ишемия), снижение парциального давления O_2 в артериальной крови (артериальная гипоксия), а также уменьшение кислородной емкости крови (анемия).

Ишемическая гипоксия ткани. Уменьшение кровоснабжения органов по сравнению с нормальными условиями приводит к более интенсивному изъятию O_2 из крови при прохождении ее через капилляры и к увеличению артериовенозной разницы концентрации O_2 . Прямыми следствием является особенно выраженное снижение парциаль-

ного давления O_2 в капиллярной крови (венозная гипоксия). Из-за результирующего уменьшения градиента парциального давления O_2 снижается интенсивность диффузии кислорода из капилляров в ткани, что приводит к дефициту O_2 в клетках.

Артериальная гипоксия ткани. При снижении парциального давления O_2 (гипоксия) и концентрации O_2 (гипоксемия) в артериальной крови из-за альвеолярной гиповентиляции обеспечение ткани кислородом также ограничено. В этих ус-

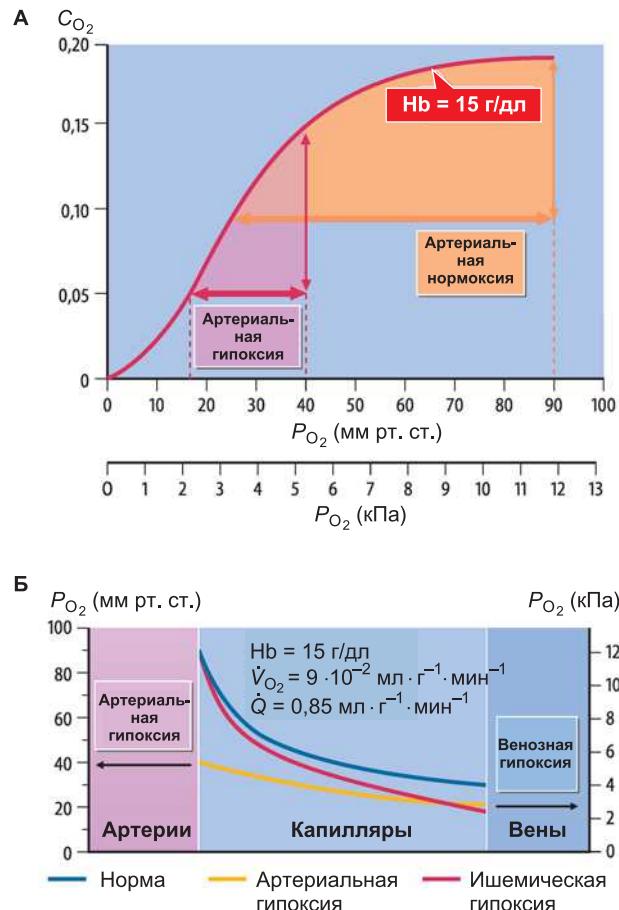


Рис. 36.5. Влияние артериальной гипоксии или ишемии на снижение P_{O_2} в капиллярной крови. А. Влияние артериальной гипоксии ($P_{O_2} = 44 \text{ мм рт. ст.} = 5,3 \text{ кПа}$) на снижение парциального давления O_2 в крови при прохождении через капилляры в миокарде в покое. Изменения давления O_2 в первую очередь определяются крутым наклоном средней части кривой связывания O_2 при сильно пониженном артериальном давлении O_2 . Результатом является небольшое падение давления O_2 по отношению к нормоксии, что может частично компенсировать неблагоприятные исходные условия (ось ординат: содержание O_2 в мл O_2 на 1 мл крови; ось абсцисс: парциальное давление O_2). Б. Схематичное изображение среднего падения парциального давления O_2 в капиллярах коры головного мозга человека в нормальных условиях, при ишемической гипоксии (уменьшение кровотока на треть) и при сильной артериальной гипоксии

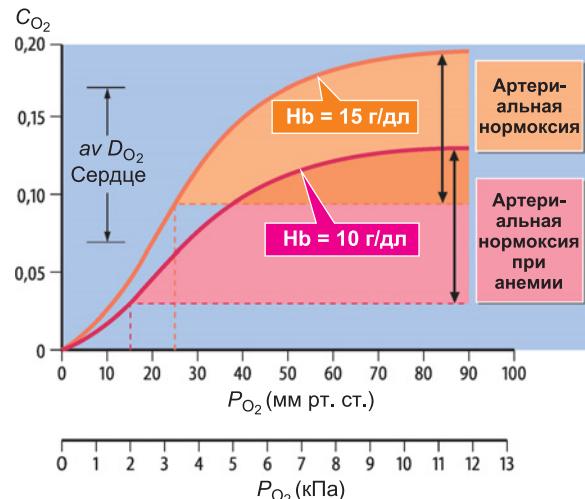


Рис. 36.6. Падение P_{O_2} в капиллярной крови сердца при анемии. Влияние анемии ($Hb = 10 \text{ г/дл}$) на снижение парциального давления O_2 в капиллярной крови миокарда в покое (ось ординат: содержание O_2 в 1 мл крови; ось абсцисс: парциальное давление O_2)

ловиях изменения парциального давления O_2 в капиллярах органов в основном определяются с средней частью линии эффективности связывания O_2 (рис. 36.5). Поэтому в капиллярах устанавливается плоский профиль парциального давления O_2 . В результате неблагоприятные исходные условия для снабжения ткани O_2 частично компенсируются.

Анемическая гипоксия ткани. Уменьшение содержания гемоглобина в крови (анемия) снижает кислородную емкость крови. Как представлено на рис. 36.6 на примере ткани миокарда, в этих условиях концентрация O_2 в крови при прохождении через капилляры падает до очень низких значений. Соответствующее парциальное давление O_2 , особенно на венозном конце капилляра, может падать настолько, что достаточная диффузия O_2 в клетки становится невозможной. По аналогии с орошающими пастбищами при описании таких клеточных областей иногда используют термин «последний луг».

Аноксия ткани

! Острая аноксия ткани в зависимости от продолжительности может привести к обратимым нарушениям клеточных функций или к необратимым повреждениям; пока клеточная структура сохраняется, возможна успешная реанимация органа.

Последствия острой аноксии ткани. Острая аноксия ткани, вызванная внезапным нарушением кровообращения или сильной артериальной гипоксией, после краткого латентного периода, в течение которого не обнаруживаются функциональные изменения, приводит к ограничению клеточного

метаболизма и, следовательно, клеточной функции. Как только при истощении энергетических резервов клеточный метаболизм становится более невозможным, наступает полное прекращение функционирования клетки (**рис. 36.7**). Временной отрезок от начала аноксии ткани до полной утраты функции органа называется пределом сохранения функции. Для мозга он составляет примерно 8–12 с.

36.2. Пенумбра (ишемическая полуутень)

Определение и свойства. При закупорке более крупной ветви церебральной артерии из-за низкой толерантности нервной ткани к ишемии развивается инфаркт с последующим некрозом. Вокруг зоны инфаркта можно идентифицировать по меньшей мере одну зону ткани такого же размера (пенумбра, или ишемическая полуутень), в которой кровоснабжение сокращено на 20–40% от нормальных значений. Эксперименты на животных и клинические исследования показали, что в этой области для компенсации имеет место интенсивное изъятие кислорода из крови и клеточный уровень АТФ достаточен для поддержания структуры ткани.

Патофизиология. Однако из-за относительного недостатка кислорода в клетках полуутени регулярно возникают ритмические деполяризации, которые увеличивают их потребность в кислороде и, следовательно, приводят к дальнейшему отмиранию ткани и разрастанию зоны инфаркта за счет пенумбры. Этому способствуют и другие патофизиологические механизмы: дополнительно синтезируемый нейронами NO вызывает апоптоз, а эндотелин-1 сужает

кровеносные сосуды в зоне полуутени, что усиливает дефицит О₂. Из-за этого степень повреждения ткани в зоне полуутени продолжает увеличиваться в течение нескольких дней после закупорки сосудов, что сопровождается усиливающимся и необратимым выпадением функций мозга. Если с помощью своевременных терапевтических мер удается снова нормализовать кровоснабжение в зоне полуутени и при этом избежать реперфузионных повреждений за счет введения перехватчиков радикалов, а также ингибиовать возбуждающее действие аминокислот, конечный размер зоны инфаркта может быть значительно сокращен. Временное снижение потребления О₂ в поврежденной области ткани с помощью гипотермии также представляет собой перспективное терапевтическое мероприятие.

Предельный срок восстановления. Клеточная структура в отличие от функции может поддерживаться значительно дольше, в зависимости от степени энергетической потребности — в течение минут или часов. До тех пор пока сохраняется клеточная структура, возможна успешная реанимация органа (предельный срок восстановления). Необратимые повреждения клетки и гибель происходят, если прекращается поддержание ее структуры. В нейронах необратимые нарушения появляются через 10 мин аноксии. В скелетной мускулатуре при сопоставимых условиях можно зарегистрировать необратимые клеточные нарушения только через несколько часов аноксии. Для почек и печени предельный срок восстановления составляет примерно 3–4 ч. Тем не менее реанимация всего организма при нормальной температуре тела может быть проведена в отрезок времени, равный примерно 4 мин. Это значительно меньше, чем предельный срок восстановления всех жизненно важных органов и в основном связано с тем, что поврежденное гипоксией сердце больше не способно развивать нормальное артериальное давление, необходимое для кровоснабжения ткани, если реанимация начинается более чем через 4 мин.

Искусственное насыщение кислородом

! Дефицит О₂ может в ограниченной степени компенсироваться увеличением парциального давления О₂ во вдыхаемом воздухе.



Рис. 36.7. Нарушения функции при аноксии. Острая ишемическая аноксия после краткого латентного периода приводит к усиливающимся нарушениям функции вплоть до полной остановки работы органа. Это сопровождается все большим снижением интенсивности метаболизма клеток. До тех пор пока не исчерпаны необходимые для поддержания структуры клеток энергетические ресурсы, орган еще можно реанимировать

Кислородотерапия. Увеличение парциального давления О₂ в газовой смеси приводит к повышению его парциального давления в артериальной крови, если газообмен между альвеолами и капиллярами в легких не сильно нарушен. При ишемической и анемической гипоксии эффективность кислородотерапии ограничена, поскольку в таких условиях содержание О₂ в артериальной крови может увеличиваться только за счет повышения

концентрации физически растворенного O_2 . При длительном применении кислородотерапия может привести к отравлению кислородом. Сильное повышение парциального давления O_2 в клетках (гипероксия), к примеру, ингибирует окисление глюкозы, фруктозы и виноградной кислоты. Кроме того, усиливается образование свободных радикалов кислорода (см. ниже).

Отравление кислородом. К типичным признакам отравления кислородом относятся головокружение и судороги. В легких могут быть обнаружены изменения альвеолярной мембранны, приводящие к нарушению диффузии и накоплению жидкости в альвеолах (отек легких). У недоношенных новорожденных, которых в течение часов и дней лечили с помощью чистого кислорода, вследствие изменений в сетчатке развивалось ухудшение зрения или полная слепота (см. 36.3).

36.3. Ретинопатия недоношенных

Причины и симптомы. Ретинопатия недоношенных (ретролентальная фиброплазия) основывается на формировании периферических сосудов сетчатки, которое связано с кровоизлияниями, и их прорастании в стекловидное тело в течение 2–10 недель после рождения. Это часто вызывает уплотнение тканей на периферии сетчатки и отслоение последней, что фактически приводит к слепоте. Описываемые изменения развиваются в случаях, если недоношенные дети в инкубаторе подвергаются резкому переходу к избыточному количеству кислорода от его недостатка. У детей с массой тела при рождении менее 1500 г частота возникновения заболевания составляет 11–56%. Это является одной из наиболее распространенных причин слепоты у детей.

Патофизиология. При нормальном развитии сетчатки с 16 недели беременности кровеносные сосуды прорастают центробежно в направлении от сосочка к зубчатому краю (*ora serrata*). Если на этой стадии развития, которая еще не завершена у недоношенных детей, из-за искусственной вентиляции кислородом развивается продолжительная гипероксия сетчатки, то происходит вызванная кислородом вазоконстрикция и облитерация кровеносных сосудов сетчатки. Вследствие недостаточного развития сосудов в сетчатке при более позднем дыхании воздухом возникает локальная гипоксия и, следовательно, происходит высвобождение факторов роста, прежде всего VEGF. Под его влиянием начинается вторичный нежелательный ангиогенез с описанными выше последствиями.

Повышенная переносимость ишемии. С помощью многократных коротких (1–3 мин) перерывов кровоснабжения органов можно достичь повышенной толерантности к продолжительным периодам ишемии (прекондиционирование). Кратковременные перерывы кровоснабжения запускают в тканях адаптационные механизмы, в которых важную роль играет усиленное высвобождение аденозина. Активация различных внутриклеточных сигнальных путей, задействующих протеинкиназу C, тирозинкиназу и активные формы кислорода, снижает обусловленные ишемией повреждения митохондрий, и увеличивает уровень экспрессии генов, повышающих толерантность к гипоксии. Возможность повышения переносимости ишемии с помощью прекондиционирования была доказана на примере миокарда, желудочно-кишечного тракта, почек, а также, с большей задержкой, мозга.

Адаптация к хронической ишемии. Длительное ярко выраженное ограничение кровоснабжения также может запускать процессы клеточной адаптации в ткани. Они заключаются в уменьшении метаболической активности и функции органов. Это состояние, впервые продемонстрированное в миокарде, называют гибернацией. Клеточные причины процесса адаптации до сих пор полностью не выяснены.

Коротко

Последствия недостатка кислорода

Поступление O_2 в орган соответствует его содержанию в артериальной крови, умноженному на интенсивность кровотока. Краткосрочная корректировка снабжения органа O_2 осуществляется через изменение кровоснабжения. В большинстве органов текущая потребность в O_2 должна постоянно покрываться соответствующим его поступлением. Только мышечные ткани располагают возможностью ограниченного кратковременного депонирования O_2 в миоглобине. При несбалансированном соотношении поступления O_2 и потребности органа в нем возникает тканевая гипоксия. Причиной снижения снабжения органа O_2 может быть ухудшение кровоснабжения (ишемия) или уменьшение артериального содержания O_2 из-за анемии или гипоксии. Аноксия ткани в зависимости от продолжительности приводит к обратимой дисфункции или необратимым нарушениям функции и структуры клеток. Временный отрезок от начала аноксии до полной утраты функции органа называют пределом сохранения функции. До тех пор пока клеточные структуры сохраняются (пределный срок восстановления), возможна полная реанимация органа.

Толерантность клеток или тканей к ишемии может увеличиваться благодаря прекондиционированию. При терапии также существует возможность увеличить переносимость ишемии за счет понижения температуры тела или органа.

Клеточные механизмы адаптации при ишемии

На клеточном уровне возможна ограниченная адаптация к условиям ишемии.

36.4. Кислород как сигнальная молекула

Функциональные сенсоры кислорода

! В эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов существуют функциональные «сенсоры кислорода»; при острой и хронической гипоксии они запускают расширение сосудов и, следовательно, усиление кровоснабжения или экспрессию генов, индуцированную гипоксией.

Сенсоры кислорода в эндотелии сосудов.

Адаптация поступления кислорода к соответствующей потребности ткани является важным условием для эффективного функционирования органов. Поэтому неудивительно, что наряду с «классическими» хемосенсорами в каротидных и аортальных гломусах парциальное давление кислорода в крови также определяется функционально с помощью локальных «сенсоров». Снижение P_{O_2} вызывает увеличение концентрации кальция в эндотелии кровеносных сосудов, что приводит к усиленному синтезу сосудорасширяющих эндотелиальных факторов, прежде всего простациклина и NO.

Сенсоры кислорода в гладких мышцах сосудов. Гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, кроме того, обладают каналами K^+_{ATP} , которые активируются при снижении соотношения АТФ/АДФ, вызванном гипоксией. В результате увеличения калиевой проводимости происходит гиперполяризация клеточной мембраны и, следовательно, расслабление гладкомышечных клеток и расширение сосудов. Повышение P_{O_2} (гипероксия, например, при вдыхании чистого кислорода), напротив, вызывает общее сужение периферических сосудов.

Эритроциты как сенсоры кислорода. Наряду с клетками стенки кровеносных сосудов эритроциты являются частью сигнальной системы, которая при снижении парциального давления кислорода усиливает кровоток. В экспериментах на животных было установлено, что снижение P_{O_2} в крови вызывает усиленный выброс АТФ из эритроцитов, что стимулирует интенсивное выделение сосудорасширяющих сигналных веществ простациклина и оксида азота клетками эндотелия (разд. 28.8).

Экспрессия генов, индуцированная гипоксией. Парциальное давление кислорода влияет на стабильность семейства транскрипционных факторов, основным представителем которого является **фактор 1α, индуцируемый гипоксией** (*hypoxia-inducible factor 1α*, HIF1α). HIF1α — это белок, постоянно образующийся во всех клетках организма. При нормоксии гидроксилируется один или два остатка пролина в белковой цепи

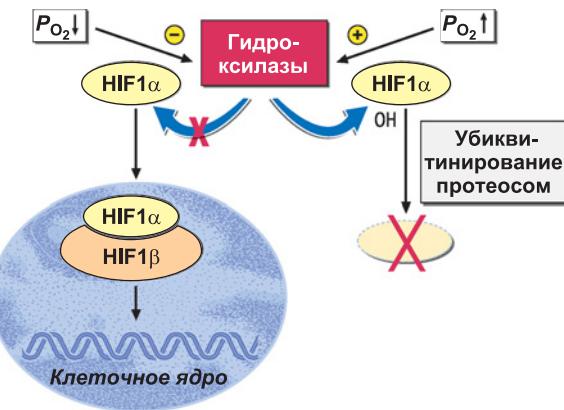


Рис. 36.8. Схематичное изображение зависимой от кислорода экспрессии генов при участии транскрипционного фактора HIF1α. При снижении P_{O_2} внутри клетки, гемодержащие гидроксилазы оказываются больше не в состоянии гидроксилировать этот фактор, что подавляет его расщепление. После транслокации в клеточное ядро он образует димер вместе с HIFβ, который связывается с «чувствительными к гипоксии элементами» в промоторах многочисленных генов и запускает их транскрипцию

фактора транскрипции, что служит предпосылкой для его убиквитинирования и последующего распада в протеосомах. В условиях гипоксии функционально действующие в качестве сенсоров кислорода **HIF1α-пролил-4-гидроксилазы** оказываются не в состоянии гидроксилировать HIF1α (K_m трех известных изоферментов составляет 30–250 мкм O_2 , что в водном растворе соответствует парциальному давлению O_2 , равному 20–180 мм рт. ст. при 37 °C). Белок, который больше не деградирует, после фосфорилирования проникает в ядро клетки, где связывается с конститутивно синтезируемым HIF1β с образованием гетеродимера. Комплекс белков связывается с **чувствительными к гипоксии элементами** (*hypoxieresponsive elemente*, HRE) в промоторах различных генов, что приводит к их усиленной экспрессии (рис. 36.8). Описанные механизмы участвуют в интенсивном синтезе эритропоэтина, например при нахождении на большой высоте. Они также обусловливают синтез эндотелиального фактора роста сосудов VEGF (*vascular endothelial growth factor*), который играет чрезвычайно важную роль при образовании новых сосудов (ангиогенез) (см. ниже).

Зависимая от P_{O_2} регуляция окислительно-восстановительного статуса. Кроме путей регуляции через HIF1α существуют и другие сигнальные пути, зависящие от парциального давления кислорода и влияющие на экспрессию генов. К ним относятся зависимые от P_{O_2} изменения концентрации свободных радикалов кислорода и окислительно-восстановительного статуса (соотношение НАД⁺-НАДН) клеток.

Адаптация сосудистого снабжения

! Хронический недостаток кислорода приводит к выработке факторов роста и к образованию новых или расширению уже существующих кровеносных сосудов.

Ангиогенез. Недостаток кислорода и глюкозы стимулирует образование и секрецию факторов роста, которые индуцируют рост новых кровеносных сосудов из уже существующих (ангиогенез). Этот процесс прежде всего является функцией эндотелиальных клеток, которые вырабатывают VEGF и экспрессируют рецепторы для этого фактора роста. VEGF стимулирует миграцию эндотелиальных клеток из сосудистой сети, а затем образование первичных эндотелиальных трубок.

Под влиянием тромбоцитарного фактора роста PDGF (*platelet-derived growth factor*) перипиты и мышечные клетки прикрепляются к эндотелиальной трубке, в результате появляется новый стабильный кровеносный сосуд. В процессе стабилизации участвуют VEGF, а также эндотелий-специфический фактор дифференциации ангиопоэтин 1.

Артериогенез. Косвенно локальная гипоксия при окклюзии сосудов также приводит к артериогенезу, т. е. к росту уже существующих, мелких коллатеральных сосудов, близайших к гипоксической области. В этих сосудах наблюдается усиленная экспрессия фактора адгезии MCP1 (*monocyte chemoattractant protein 1*), что приводит к инвазии моноцитов в стенку сосудов. Моноциты высвобождают цитокины, что вызывает сильный рост коллатералей. Артериогенез играет важную клиническую роль в усилении вазоконстрикции, например сосудов сердца или крупных артерий конечностей. При окклюзии сосуда проводимость коллатералей может быть нарушена настолько сильно, что происходит функциональное перекрытие сосуда.

Коротко

Кислород как сигнальная молекула

Кислород в ткани не только служит субстратом для энергетического обмена веществ, но имеет и сигнальные функции.

В эндотелии, эритроцитах и гладкой мускулатуре кровеносных сосудов он вызывает зависимые от P_{O_2} изменения активности транспортных белков, ионных каналов мембранны и ферментов, которые действуют как функциональные сенсоры кислорода. Активизация сенсоров кислорода приводит к усиленному образованию сосудорасширяющих факторов и к вазодилатации. Последнее возникает из-за вызванных гипоксией изменений мембранного потенциала гладкомышечных клеток сосудов вследствие активирования калиевых каналов. За счет

этих механизмов происходит резкое усиление кровотока и улучшение снабжения ткани кислородом. При длительной гипоксии O_2 -чувствительные гидроксилазы и фактор транскрипции HIF1 α запускают экспрессию генов, что приводит к усилинию гликолитического обмена, эритропоэза, а также улучшенному снабжению кислородом за счет образования новых сосудов или роста уже существующих.

36.5. Кислород как повреждающий фактор

Активные формы кислорода

! Радикалы кислорода и активные формы кислорода повреждают мембранны клеток и подавляют их функции.

Активные формы кислорода. К активным формам кислорода (АФК) относят радикалы кислорода и крайне реакционные соединения кислорода. Радикалы — это молекулы или соединения, обладающие одним или несколькими неспаренными электронами. Кислород в соответствии с этим определением тоже является радикалом, поскольку имеет два неспаренных электрона, вследствие чего молекула кислорода стремится присоединять электроны. При связывании электрона образуется супероксид-анион O_2^- , который также является радикалом (поскольку все еще обладает одним неспаренным электроном) и очень легко может реагировать с другими соединениями. После связывания еще одного электрона образуется пероксид водорода (H_2O_2), который блокирует гликолитические ферменты и в присутствии Fe^{2+} может окислять многие органические молекулы. Он не является радикалом, обладающим повышенной реакционной способностью. Еще более высокую степень окисления кислород имеет в гидроксильном радикале (OH^-). Связывание электронов кислородом ускоряется в биологических растворах за счет присутствия ионов металла, которые действуют как катализаторы.

Повреждения клеток. Все три активные формы кислорода, O_2^- , H_2O_2 и OH^- , могут взаимодействовать в организме с другими многочисленными молекулами и соединениями, например липидами, с образованием новых радикалов (радикальная цепная реакция), из-за чего возникают нарушения целостности мембранны клеток. Последствием этих нарушений являются усиленный вход кальция в клетки и нарушение функционирования многих рецепторов. В самой клетке прежде всего могут нарушаться целостность митохондриальных мембрани, следовательно, окислительный обмен веществ, а также ДНК.

Появление активных форм кислорода

! Активные формы кислорода возникают в различных ферментативных реакциях, которые протекают либо конститутивно, либо при недостатке кислорода в клетках.

Образование супероксид-анионов. Важным источником для появления супероксид-анионов в клетках организма являются некоторые комплексы дыхательной цепи. Примерно 1–3% за действованных в дыхательной цепи молекул кислорода превращаются в O_2^- . Концентрация O_2^- в клетках увеличивается при возрастании парциального давления кислорода. В лейкоцитах и в клетках стенки сосудов супероксид-анионы преимущественно образуются при реакциях, которые катализируются специфическими для этих клеток изоформами НАДФН-оксидазы. Прежде всего анионы O_2^- возникают при патофизиологических условиях, а также при повышенной активности фермента ксантинооксидазы, который окисляет (гипо)ксантин до мочевой кислоты. Фермент обычно функционирует как ксантиндегидрогеназа и, как правило, переносит электроны на НАД⁺. Под влиянием протеолитических ферментов, которые образуются в большом количестве при воспалениях, или недостатке кислорода, или после окисления тиольных групп, ксантиндегидрогеназа работает как ксантинооксидаза, и переносит электроны на кислород.

Образование перекиси водорода. Пероксид водорода (H_2O_2) образуется в клетке из двух молекул O_2 и двух протонов H^- , преимущественно как продукт фермента супероксиддисмутазы (СОД), который в двух изоформах присутствует в цитозоле или митохондриях. В соматических клетках пероксид водорода расщепляется каталазой на H_2O и O_2 . СОД и каталаза считаются антиоксидантными защитными ферментами, поскольку в физиологических условиях они поддерживают внутриклеточные концентрации O_2^- и H_2O_2 на низком уровне. Опыты на трансгенных животных показали, что избыточная экспрессия СОД может снижать токсические последствия гипероксии, тогда как делеция гена усиливает их.

Двойная функция активных форм кислорода

! Активные формы кислорода являются важными сигнальными молекулами в клетке; если они образуются в избытке, то повреждают структуры клетки и ферменты.

Концентрация O_2^- определяет эффект. В норме концентрация анионов O_2^- в клетках весьма низка. Некоторые функции клетки нарушаются, если концентрация O_2^- падает ниже нормы. Очевидно,

наличие супероксид-анионов или радикалов кислорода в низких концентрациях необходимо для нормального функционирования клеток. Например, супероксид-анионы увеличивают степень фосфорилирования рецептора инсулина и облегчают активацию многочисленных факторов транскрипции, таких как NFκB и AP1. В более высоких концентрациях супероксид-анионы затормаживают синтез важных ферментов энергетического метаболизма, например, аконитазы. Кроме того, они ограничивают синтез ДНК посредством ингибирования рибонуклеотидредуктазы и, таким образом, действуют как токсичный для клеток фактор. Наконец, они реагируют с эндотелиальным вазодилататором оксидом азота (NO), который воздействует на эндотелий и расширяет сосуды, а его инактивация приводит к их сужению. Супероксид-радикалы влияют также на ремоделирование сосудов (атеросклероз) и обычно подавляют продукцию NO. При ряде сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, повышенная концентрация O_2^- в клетках стенок сосудов патогенетически играет важную роль прежде всего за счет инактивации NO. С образованием супероксид-аниона связаны ангиотензин II и вызванное давлением растяжение стенки сосудов.

Антиоксидантные защитные механизмы

! Ферменты и молекулы, действующие как антиоксиданты, снижают концентрацию активных форм кислорода в клетках и плазме крови.

Ферментативное расщепление активных форм кислорода. Поскольку АФК, образованные при гипероксии, реперфузии (см. ниже) и воспалениях, потенциально вызывают повреждения клеток, клетки располагают рядом антиоксидантных защитных механизмов. К ним относятся ферменты СОД и каталаза, которые контролируют концентрацию O_2^- и H_2O_2 . Пероксидазы также катализитически расщепляют радикалы.

Антиоксиданты. Поскольку ионы металлов, таких как железо или медь, стимулируют окисление, металло связывающие белки, например трансферрин, гаптоглобин или церулоплазмин, действуют как антиоксиданты. Молекулы, которые минимизируют вредные эффекты радикалов в клетках (белки теплового шока), также следует отнести к этой группе. Наряду с ними большую роль в качестве перехватчиков радикалов играют альфа-токоферол (витамин Е), витамин С, глутатион, билирубин и мочевая кислота. Однако гипотеза, что путем приема витамина Е или витамина С можно предотвратить вызванные радикалами изменения сосудов, по непонятным причинам не подтвердилась в исследованиях с большим числом пациентов.

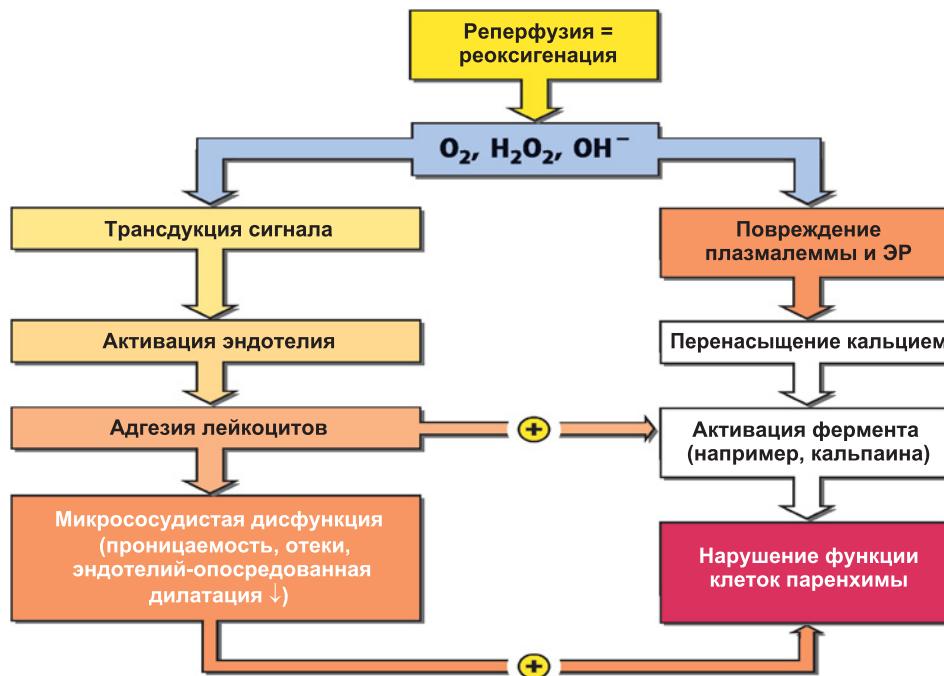


Рис. 36.9. Схематичное изображение важнейших механизмов, которые способствуют развитию реперфузионных повреждений

Реперфузионные повреждения

! Реперфузия ткани после ишемии дополнительно повреждает ткань; вредный эффект реперфузии обусловлен интенсивным образованием активных форм кислорода.

Реперфузия. При прерывании кровоснабжения в ткани в течение короткого периода возникает аноксия. Путем восстановления кровоснабжения (реперфузии) в течение предельного срока восстановления можно предотвратить повреждение ткани. При остром инфаркте миокарда, например, стараются предотвратить продолжительное повреждение ткани за счет быстрого восстановления функции поврежденной коронарной артерии — путем введения фибринолитиков или механически, с использованием дилатационного катетера. Однако возобновление поступления кислорода в ишемизированную ткань при реперфузии может привести к тому, что произойдет еще большее ее повреждение (реперфузионные повреждения). Причиной этого является интенсивное образование супероксид-анионов и молекул пероксида водорода при повышении парциального давления O_2 в клетках. Аналогичный результат можно наблюдать на примере трансплантированных органов после их реперфузии.

Воспаление. Кроме того, недостаток кислорода при нарушении кровоснабжения и супероксид-анионы, образующиеся при реперфузии, вызывают интенсивную экспрессию молекул адгезии в эндотелии кровеносных сосудов поврежденной ткани и миграцию лейкоцитов, аналогично тому как это происходит при воспалении. Образованные лейко-

цитами радикалы дополнительно повреждают клетки (рис. 36.9).

Предотвращение реперфузионных повреждений. Реперфузионные повреждения можно предотвратить с помощью приема антиоксидантов, например супероксиддисмутазы, витамина С или хелаторов металлов, однако их эффект проявляется в очень ограниченной степени. Исследования, проведенные на животных, показали, что если вводить препараты до появления признаков ишемии, то риск реперфузионных повреждений оказывается намного ниже, что указывает на то, что повреждающий эффект развивается сразу после восстановления кровоснабжения.

Коротко

Кислород как вредный фактор

В клетках постоянно образуются активные формы кислорода (АФК). В низких концентрациях они играют важную роль и являются внутриклеточными и внеклеточными сигнальными молекулами, однако в высоких концентрациях при взаимодействии с липидами, белками и ДНК вызывают тяжелые, отчасти необратимые, повреждения клеток.

АФК в основном возникают при гипероксии, реперфузии и воспалениях в ишемизированных областях ткани.

Различные клеточные ферменты, хелаторы металлов и перехватчики радикалов, например витамин С и глутатион, обладают антиоксидантным действием, поскольку снижают внутриклеточную концентрацию АФК.

Литература

- Dröge W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82: 47–95
- Fraisl P, Mazzone M, Schmidt M, Carmeliet P (2009) Regulation of angiogenesis by oxygen and metabolism. *Dev Cell* 16: 167–179
- Gödecke A, Flogel U, Zanger K, Ding Z, Hirchenhain J, Decking UK, Schrader J (1999) Disruption of mioglobin in mice induces multiple compensatory mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 10495–10500
- Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J (2009) Protective ischemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res* 83: 243–246
- Halliwell B, Gutteridge JMC (2007) Free radicals in biology and medicine, 4th ed. Oxford Univ Press, Oxford
- Krogh A (1918) The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol* 52: 409
- Levick JR (2010) An introduction to cardiovascular physiology, 5th ed. Oxford University Press, Oxford
- Murphy E, Steenbergen C (2008) Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev* 88: 581–609
- Schaper W (2009) Collateral Circulation: past and present. *Basic Res Cardiol* 104: 5–21
- Semenza GL (2009) Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor -1. *Physiology* 24: 97–106
- Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M (2003) Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Rev* 83: 933–963

IX

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ, РАБОТА, ВОЗРАСТ

ГЛАВА 37. ПИТАНИЕ

ГЛАВА 38. ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ГЛАВА 39. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ И ТЕПЛОВОЙ БАЛАНС, ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ

ГЛАВА 40. СПОРТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ТРУДА

ГЛАВА 41. СТАРОСТЬ И СТАРЕНИЕ

Глава 37

Питание

Ханс К. Бизальски

Введение

На приеме у врача молодая женщина с двухлетним ребенком пожаловалась, что в последнее время у ее дочери возникают проблемы со стулом и она перестала расти. Молодая женщина, очень стройная и ухоженная, была крайне обеспокоена здоровьем ребенка. Ребенок выглядел истощенным, бледным и был низкорослым. Неврологическое обследование выявило нарушения моторики, восприятия колебаний и положения тела в пространстве. На вопрос, как питается ребенок, мать ответила, что она сама питается здоровой пищей и 7 месяцев кормила ребенка грудным молоком. Затем стала давать ему овощные соки и соевое молоко или соевые продукты. После детальных расспросов о питании выяснилось, что мать уже в течение пяти лет придерживается строгой вегетарианской диеты, а это ее второй ребенок. Диагностическое обследование показало наличие функулярного миелоза, заболевания спинного мозга, возникающего при дефиците витамина B_{12} , при котором, в частности, нарушено зависимое от витамина B_{12} формирование миelinовой оболочки. Прогрессирующая демиелинизация ухудшает проводимость нерва. В данном случае развился дефицит B_{12} , поскольку потребление данного витамина при такой диете очень невелико, а каждая беременность требует его дополнительных затрат при развитии плода. Если ребенка долгое время кормить грудным молоком и придерживаться вегетарианской диеты, то могут развиться симптомы, характерные для дефицита витамина B_{12} , сопровождающиеся функулярным миелозом, вызывающим демиелинизацию, а также пернициозная анемия, обусловленная нарушением формирования эритроцитов. Диагностировать дефицит витамина B_{12} на основе

анализа крови оказалось особенно сложно, поскольку мать, как сегодня рекомендуют гинекологи, употребляла фолиевую кислоту. Фолиевая кислота нередко вызывает изменения в картине анализа крови, но не влияет на развитие функулярного миелоза. Данное заболевание, к сожалению, лишь частично обратимо и только при определенных условиях.

37.1. Рацион питания

Питательные вещества

! Питательные вещества служат для организма топливным и функциональным материалом, позволяющим реализовать энергозависимые функции клеток и тканей.

Классификация питательных веществ. Питательные вещества, поступающие с пищей, включают макронутриенты: жиры, углеводы и белок; в противоположность им принято выделять макронутриенты. Различают заменимые и незаменимые элементы питания. Незаменимы все витамины, макроэлементы и минералы, а также ряд жирных кислот и аминокислот, которые организм не может синтезировать сам или производит в очень небольших количествах.

Физиологическая энергетическая ценность. Энергию питательных веществ можно определить через энергетическую ценность. В процессе окислительного фосфорилирования богатые энергией макронутриенты распадаются на энергетически бедные соединения, а освободившаяся энергия конвертируется в АТФ. Количество высвобождающейся энергии в расчете на грамм пищи называется энергетической ценностью.

Нормы потребления питательных веществ

! Нормой употребления питательного вещества называют то количество, которое считается достаточным для обеспечения жизненно важных метаболических, физических и психических функций у здорового человека. Нормы потребления включают в себя рекомендуемые, оценочные и контрольные показатели.

Питание с учетом норм потребления (количество питательных веществ, которые в момент употребления присутствуют в продукте) должно предупреждать **заболевания, связанные с дефицитом определенного элемента** (например, цингу, пеллагру), симптомы дефицита, а также перенасыщение организма.

Диетические рекомендации. Для согласования различных рекомендаций, составленных на основании многочисленных научных исследований, международные органы FAO (Продовольственная и сельскохозяйственная организация объединенных наций) и FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами) разработали вместо имеющихся рекомендуемых норм потребления RDA (*recommended dietary allowance*) дополнительные нормативные рекомендации потребления с пищей DRI (*dietary reference intakes*):

- Рекомендуемая норма потребления (RDA): обеспечение питательными веществами, достаточными для удовлетворения потребностей почти всех здоровых взрослых определенного возраста и пола, например 2 мг β-каротина (нормативы DGE).
- Адекватное потребление (AI, *adequate intake*): рекомендуемая норма потребления, основанная на экспериментальных данных или оценках, полученных для здоровых людей в тех случаях, если RDA невозможно определить, например 6–8 мг β-каротина (норматив американского общества по профилактике рака).
- Максимальный допустимый уровень потребления (UL, *tolerable upper intake level*): максимальный уровень потребления без риска для здоровья почти у всех людей. При превышении этого показателя появляется вероятность возникновения побочных эффектов, например употребление более 20 мг β-каротина в день в течение многих лет увеличивает риск развития рака легких у курильщиков.
- Ожидаемая средняя потребность (EAR, *estimated average requirement*): уровень потребления, который, как можно ожидать, удовлетворяет потребность в компонентах питания половины здорового населения с учетом пола и возраста, например 1 мг β-каротина.

Рекомендуемое потребление с пищей (DRI). Определение DRI является оценочным показателем. С его использованием адекватное обе-

спечение питательными веществами можно рассчитать лишь приблизительно. Наблюдаются также специфичные для стран различия, которые учитывают особые условия доступности отдельных питательных веществ. Хотя рекомендуемая норма потребления должна в достаточной мере учитывать потребности населения, в отдельных случаях потребность может быть больше и нормы окажутся недостаточно. Особенно это касается различных возрастных групп или групп с хроническими заболеваниями или особенностями образа жизни.

Питательная плотность

! Питательная плотность определяется как соотношение между содержанием питательных веществ (в единицах массы) и их энергетической ценностью (1 МДж).

Питательная плотность и энергетическая потребность. С ростом энергетической потребности (например, при тяжелой физической работе, беременности или при истощении) увеличивается потребность и в микроэлементах, поскольку они участвуют в энергетическом обмене в качестве катализаторов или косубстратов. Питательная плотность = содержание питательных веществ (в мкг, мг или г/100 г)/энергетическая ценность (в МДж/100 г). В то же время при определении оптимальных носителей питательных веществ учитываются все обстоятельства питания (например, ограниченная энергетическая потребность вследствие низкого уровня физической активности).

Определение питательной плотности. Определив питательную плотность, можно охарактеризовать продукт как источник определенных питательных веществ. Таким образом, сравнивая фактическую и желаемую питательную плотность, можно определить, насколько организм обеспечен теми или иными питательными элементами.

Оптимальные поставщики питательных веществ. Наилучшими поставщиками питательных веществ являются продукты питания, обладающие высокой усвоемостью и питательной плотностью, в три раза превышающей рекомендованную для женщин старше 65 лет. Эта возрастная группа выбрана как ориентир, потому что, при очень низкой энергетической потребности, она, как правило, нуждается в продуктах с высокой питательной плотностью.

Фактическая питательная плотность. Фактическая питательная плотность – это суммарное содержание питательных веществ (в единицах массы в пересчете на дневной рацион), поделенная на суммарную (индивидуальную) энергетическую ценность по отношению к дневному рациону (в МДж). Фактическая питательная плотность может быть классифицирована как минимальная, приемлемая или желательная (варьирует в зави-

симости от образа жизни). Если фактическая питательная плотность не достигает желаемых значений, то говорят о минимальной питательной плотности, если желаемая питательная плотность достигается, то говорят о приемлемой плотности. В обоих случаях существует риск более или менее выраженного дефицита питания.

Коротко

Питательные вещества

Макро- и микронутриенты подразделяют на заменимые и незаменимые (незаменимые жирные кислоты и аминокислоты).

Нормы потребления питательных веществ служат для разработки общих рекомендаций и предотвращения возникновения дефицита питательных веществ.

Питательная плотность позволяет качественно оценить питание, учитывая индивидуальную потребность в энергии.

чия и различную перевариваемость, это значение можно округлить до 0,8 г белка на 1 кг массы тела в день. Однако потребность в белке у пожилого человека, по всей видимости, выше, чем у молодого.

Баланс азота. Белковый обмен в организме можно оценить, определив баланс азота. Он отражает разницу между поступлением азота в организм и его выведением, которая может быть либо положительной (**удержание азота**) в фазах роста, либо отрицательной (**потеря азота**) во время катаболических фаз. Расщепление белка (катаболическая реакция) стимулируется катехоламинами и глюкокортикоидами, синтез белка (анаболическая реакция) — инсулином и соматотропином. Для определения баланса азота в организме необходимо рассчитать общее потребление азота и его выведение через мочу, кал и кожу. Впрочем, это возможно только в строго стандартизованных экспериментальных условиях. Если учитывать только выведение азота с мочой, погрешность может достигать до 20%.

На обмен азота в организме влияют следующие факторы:

- **Потребление энергии:** если потребление энергии ниже, чем потребность в ней, то баланс азота будет отрицательным.
- **Рост:** во время фазы роста в нормальных условиях баланс азота всегда положителен.
- **Травма:** после получения травмы баланс азота обычно отрицательный, что обусловлено усиленным выбросом индуцирующих катаболизм катехоламинов и глюкокортикоидов и относительным снижением анаболического действия инсулина.
- **Спорт и работа:** у физически активных людей или занимающихся тяжелым физическим трудом всегда отрицательный баланс азота, если потребление энергии не вполне соответствует энергозатратам.

Качество белка. Количество незаменимых аминокислот на 1 кг белка, необходимое для полноценного использования белка в синтезе собственных белков организма (**идеальный белок**), служит стандартом для оценки качества пищевого белка или его биологической ценности. Последнее возможно с учетом синтеза необходимых для организма белков из потребляемого пищевого белка и содержащихся в нем аминокислот. Чем больше в составе пищевого белка содержится аминокислот, необходимых для синтеза собственных белков в соответствии с индивидуальными потребностями, тем выше его ценность.

Незаменимые аминокислоты. Качество белка в основном определяется содержанием незаменимых аминокислот. Классификация аминокислот на заменимые и незаменимые в настоящее время значительно расширилась, что обусловлено появлением новых знаний о процессе метаболизма. В связи с этим заменимые аминокислоты подразделяются на заменимые и условно незаменимые:

37.2. Макронутриенты

Белки

! Пищевой белок обеспечивает организм аминокислотами и другими азотсодержащими соединениями, которые используются для синтеза собственных белков организма и других метаболически активных соединений; баланс азота можно использовать для оценки потребности организма в белке и уровня белкового обмена.

Содержание белка в организме. В теле взрослого мужчины весом 70 кг содержится примерно 11 кг белка, половина которого находится в скелетной мускулатуре. Несмотря на разнообразие ферментов и белков в организме, 50% белка приходится на:

- миозин,
- актин,
- коллаген,
- гемоглобин.

Коллаген составляет 25% всего белка в организме. При недоедании его доля может достигать 50%, поскольку при этом расщепляются преимущественно неколлагеновые белки.

Белковый обмен в организме. Оборот белка в организме составляет 200–300 г в день, то есть у взрослого человека 3–4 г в сутки на 1 кг массы тела. У новорожденных и подростков этот показатель выше (4–6,5 г в день на 1 кг массы тела).

Среднестатистическая потребность. Среднестатистическая потребность взрослого человека в высококачественном белке (яйца, молоко, мясо, рыба), определенная экспериментальным путем, составляет 0,6 г белка на 1 кг массы тела в день. Принимая во внимание индивидуальные разли-

Таблица 37.1. Условно незаменимые аминокислоты и их предшественники

Аминокислота	Предшественник
Цистеин	Метионин, серин
Тирозин	Фенилаланин
Аргинин	Глутамин/глутамат, аспартат
Пролин	Глутамат
Глицин	Серин, холин

- **заменимыми аминокислотами** называют те аминокислоты, которые можно синтезировать путем восстановительного аминирования кетокислот ионами аммония либо трансаминированием углеводной цепи (например, при гликолизе или в цикле Кребса). Действительно незаменимыми являются только глутамат, аспартат и аланин;
- **условно незаменимые аминокислоты (табл. 37.1)** образуются в процессе метаболизма из других аминокислот или других сложных азотсодержащих метаболитов. Важно, что синтез этих аминокислот основывается не только на простом процессе трансаминирования. Понятие «условно незаменимый» указывает на то, что эти аминокислоты необходимы, если их предшественники отсутствуют в достаточном количестве.

Жиры

! Жиры — это источник энергии, необходимой для всего метаболизма, носители жирорастворимых витаминов и незаменимых жирных кислот, а также питательные вещества с определенным вкусом и текстурой.

Пищевые жиры. Триацилглицериды — это один из наиболее важных компонентов питания с многообразными функциями и очень различным составом. Химически различают насыщенные (не содержащие двойных связей) и ненасыщенные жирные кислоты (с одной или более двойными связями). В продуктах питания насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты присутствуют в различном соотношении.

Типы жиров. Чем более твердым по консистенции является тот или иной жир, тем выше в нем доля насыщенных жиров, и наоборот. На **рис. 37.1** представлено содержание различных жирных кислот в конкретных продуктах питания. Жир в продуктах питания животного происхождения не всегда состоит из насыщенных жиров. Жиры, содержащие больше жирных кислот в транс-конфигурации являются более твердыми по консистенции (маргарин) по сравнению с жирами, состоящими из кислот в цис-конфигурации, из-за более высокой температуры плавления. В продуктах рас-

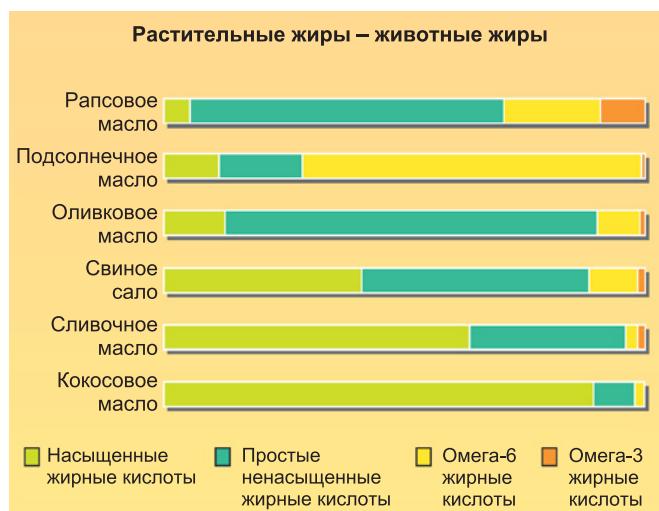


Рис. 37.1. Содержание различных жирных кислот в наиболее часто встречающихся жирах

тительного происхождения и рыбе обычно присутствуют моно- и полинасыщенные жирные кислоты.

Состав растительных и животных жиров. У человека нет ферментов для формирования двойных связей в позициях 12–13 и 15–16, как это имеет место в линолевой и α -линоленовой кислотах. Эти жиры, обнаруженные в растениях, необходимы человеку, поскольку требуются для синтеза структурных липидов и должны поступать с пищей. Особое значение имеют **жирные кислоты семейств n-3 и n-6** (α -линоленовая и линолевая кислоты). В то время как n-3 жирные кислоты преимущественно содержатся в рыбе, а также в рапсовом и льняном маслах, n-6 жирные кислоты содержатся почти во всех продуктах питания растительного происхождения. Поскольку обе эти жирные кислоты оказывают противоположное действие на агрегацию тромбоцитов и иммунную систему, следует обращать внимание на «благоприятное» содержание этих кислот в рационе для предотвращения развития **атеросклероза**. Обычное их соотношение для питания в наши дни составляет 10 : 1 (n-6 : n-3), хотя соотношение 5 : 1 более желательно.

Клиническое значение употребления жиров. С точки зрения здоровья **ежедневное употребление жиров** дает примерно 30–35% всей получаемой энергии (около 75 г). Доля длинноцепочечных насыщенных жирных кислот не должна превышать одну треть энергии, поставляемой с жирами, что соответствует 10% от общей энергии. Полиненасыщенные жирные кислоты должны обеспечивать около 7% энергии, получаемой с питанием, или до 10%, если употребление насыщенных жирных кислот составляет более 10% от общей энергии. Это препятствует увеличению концентрации холестерина в плазме крови. Транс-жирные кислоты повышают концентрацию холестерина в составе ЛПНП при одновременном снижении концентрации ЛПВП. Поэтому

они должны обеспечивать меньше 1% энергии, получаемой при питании. В Германии в среднем 40% энергии и больше ежедневно употребляется в виде жиров. **Сокращение потребления жира** в совокупности с физической активностью может способствовать снижению уровня триглицеридов и холестерина в крови. Это сопровождается уменьшением риска развития ишемической болезни сердца, рака и **метаболических синдромов** (гипертонии, нарушения липидного обмена, ожирения). Действительно ли уменьшение потребления жира является профилактикой этих заболеваний, представляется спорным вопросом. Если избыточный вес набран в результате употребления большого количества жиров, даже умеренное снижение массы тела (5 кг) может значительно снизить риск возникновения упомянутых заболеваний. В то время как повышенный уровень триглицеридов является результатом богатой жирами диеты, уровень холестерина в крови сильно зависит от метаболических и генетических факторов (**полиморфизмов**). Следовательно, при употреблении пищи с низким содержанием холестерина можно добиться лишь незначительного снижения его уровня в крови (до 8–10%). При уменьшении употребления жира следует отметить, что нельзя уменьшать его за счет растительных жиров и масел, поскольку они являются важнейшими источниками жирорастворимых витаминов и незаменимых жирных кислот.

Углеводы

! Углеводы являются основным источником питания человека, они используются в качестве источника энергии и материала для синтеза макромолекул.

Пищевые углеводы. Основным источником питания человека служат углеводы. В пище содержится множество углеводов, в основном растительного происхождения. В **табл. 37.2** представлена их классификация, используемая в диетологии.

Уровень глюкозы в крови. Влияние пищи, богатой углеводами, на увеличение уровня глюкозы в крови после еды очень различно, его можно оценить с помощью гликемического индекса или гликемической нагрузки.

Гликемический индекс. Гликемический индекс – это показатель уровня глюкозы в крови и выброса инсулина после принятия 50 г углеводов с тестовым продуктом. В зависимости от обработки и состава пищи крахмалосодержащие продукты питания (например, картофель) могут являться очень разными «поставщиками» глюкозы. В жареной картошке полисахариды «разрушены» до такой степени, что содержащаяся в ней глюкоза может всасываться намного быстрее (очень высокий гликемический индекс), чем при употреблении картошки, сваренной в мундире (более низкий гликемический индекс). Чем выше степень обработки продукта (например, пшеничная мука, шлифованный рис), тем выше гликемический индекс.

Гликемическая нагрузка. Произведение гликемического индекса и количества поглощенных углеводов (гликемическая нагрузка), в отличие от гликемического индекса, учитывает общее количество углеводов, употребляемых с пищей. Так, у моркови высокий гликемический индекс, однако из-за небольшого количества углеводов она имеет низкую гликемическую нагрузку, поэтому ее употребление не приводит к сильному увеличению уровня глюкозы или инсулина. Высокая гликемическая на-

Таблица 37.2. Углеводы и гликемическая длительность

Класс	Компоненты	Особенности
Свободные сахара	Моно- и дисахариды	Вызывают повышение уровня глюкозы и секрецию инсулина. Связаны с развитием диабета, ишемической болезни сердца, рака и со старением
	Сахар, алкоголь	Абсорбируются и метаболизируются только в определенных условиях
Короткоцепочечные углеводы	Олигосахариды, инулин	Могут ферментироваться в толстом кишечнике. Инулин и фруктоолигосахариды стимулируют рост бифидобактерий
Крахмал	Быстро перевариваемый крахмал (RDS)	RDS и RAG* связаны с высокими концентрациями глюкозы в крови (высокий гликемический индекс)
	Медленно переваривающийся крахмал (SDS)	Ограничено влияние на уровень глюкозы и секрецию инсулина, поэтому лучше всего подходит для питания
	Резистентный крахмал	Значение для человека еще неизвестно
Некрахмальные полисахариды (NPS)	Клеточные стенки в необработанных растительных продуктах (волокна)	Низкая усвояемость и всасывание сахаров или крахмала, поскольку они связаны

Примечание: Быстро доступная глюкоза (RAG) = RDS + свободная глюкоза + глюкоза и сахароза.

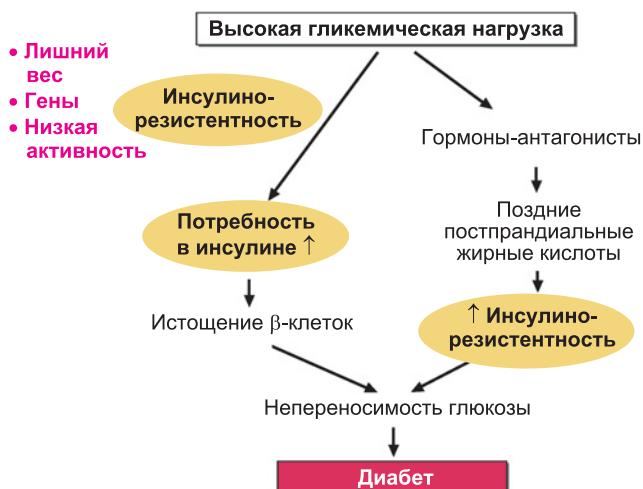


Рис. 37.2. Связь между продуктами с высокой гликемической нагрузкой и развитием диабета II типа

грузка в совокупности с инсулиновезистентностью способствует развитию диабета II типа (рис. 37.2).

Усваивание углеводов. Углеводы, использовавшиеся в пищу в доаграрную эпоху, в основном добывались из корней, семян и плодов. Зерновые культуры не входили в рацион людей в этот период. Для такого типа питания было характерно **естественное удерживание крахмала** и сахаров внутри неповрежденных стенок растительных клеток (например, волокон) в сырой или слабо обработанной пище, что вело к **более медленному выбросу глюкозы** при переваривании углеводов. Чем сильнее стенки растительных клеток повреждаются при обработке (помол, нагревание), тем быстрее глюкоза поступает в кровь, что приводит к значительному подъему уровня сахара в крови (табл. 37.3).

■■■ Эволюционное преимущество инсулиновезистентности. Инсулиновезистентность в течение многих веков была для людей полезной, поскольку основным компонентом их рациона были продукты с очень низкой доступностью глюкозы (низким гликемическим индексом). Так, во время ледникового периода, когда можно было очень редко найти пищу, богатую углеводами, т. е. растительную, вместо нее употреблялось больше мяса и содержащихся в нем жиров. Как показали исследования питания охотников и собирателей, для покрытия крайне высоких энергозатрат (до 6000 ккал/в день) им приходилось употреблять большое количество жиров и белков. Поскольку вследствие этого уровень глюкозы в крови

повышался незначительно (низкий гликемический индекс мяса и замедленное всасывание глюкозы с жиром), это приводило к слабому выбросу инсулина у нормально реагирующих людей (неинсулиновезистентных), и его анаболическое действие было весьма низким. Инсулиновезистентные люди с повышенным уровнем инсулина имели значительное преимущество, поскольку могли лучше накапливать жиры и белки, в связи с чем отличались лучшей выживаемостью (хорошие «реализаторы пищи»).

Опасность инсулиновезистентности. В результате изменения рациона, в связи, например, с увеличением степени обработки продуктов питания, в меню человека оказалась растительная пища, которая в результате измельчения (помоле) или термической обработки способствовала значительному высвобождению глюкозы из полисахаридов и, следовательно, стала обладать очень высоким гликемическим индексом. Столь сильное увеличение уровня глюкозы по сравнению с таковым при употреблении природных углеводосодержащих продуктов питания быстро привело к гиперинсулинемии для снижения концентрации глюкозы в крови до нормального уровня. При инсулиновезистентности это оказывает особенно сильное влияние. Инсулиновезистентность, когда-то важная для выживания, стала однозначным недостатком, поскольку при ней в результате ожирения и после «истощения» секреторной функции β-клеток поджелудочной железы сахарный диабет (II типа) развивается особенно интенсивно.

Углеводы и канцерогенез. Неперевариваемые волокна в результате бактериальной ферментации попадают в толстый кишечник в виде конечного продукта: жирных кислот с короткими цепочками (бутират), которые тормозят пролиферацию клеток кишечника и служат источником энергии. Этот факт приводится в качестве эпидемиологического объяснения корреляции между высоким уровнем **потребления клетчатки** и сниженным риском развития рака кишечника. Однако существует целый ряд исследований, не подтверждающих эти отношения. Одна из причин может заключаться в наблюдении, согласно которому имеются и другие компоненты пищи, которые оказывают «ингибирующее» (кальций, фолиевая кислота, витамин D, полифенолы и каротиноиды) или «стимулирующее» (красное мясо в больших количествах, продукты с высоким

Таблица 37.3. Классификация крахмалов по их гликемическому индексу

Класс	Пища	Место усвоивания	Гликемический индекс
Быстро перевариваемый крахмал	Обработанная пища	Тонкий кишечник	Высокий
Медленно переваривающийся крахмал	Мюсли, бобы, макароны	Тонкий кишечник	Нормальный
Резистентный крахмал	Цельное зерно, неспелые бананы, некоторая обработанная пища	Толстый кишечник (ферментация)	Низкий

гликемическим индексом) влияние на **канцерогенез в кишечнике**. Наконец, есть предположение, что важно «здравое» смешение компонентов пищи.

Коротко

Макронутриенты

Белки, жиры и углеводы относятся к макронутриентам:

Белки поставляют аминокислоты, необходимые для функционирования организма. **Качество белка** характеризует возможность образования собственных белков организма из потребляемого пищевого белка и содержащихся в нем аминокислот.

Жиры являются носителем энергии, необходимым источником незаменимых жирных кислот и жирорастворимых витаминов. Ежедневное потребление жиров не должно превышать 35% всей получаемой с пищей энергии, и пища должна содержать преимущественно растительные жиры, но не только их.

Углеводы являются основными ингредиентами растительной пищи и подразделяются на быстро усваиваемые и медленно усваиваемые углеводы (в зависимости от степени обработки). Чем меньше степень обработки растительной пищи, тем меньше ее гликемический индекс.

■ ■ ■ Клетки-мишени для витамина А. В клетках-мишениях ретинол высвобождается из комплекса с РСБ, поглощается клеткой и там связывается с цитоплазматическим ретинолсвязывающим белком (ЦРСБ). После этого в соответствии с потребностью происходит окисление ретинола до ретиновой кислоты, которая соединяется с цитоплазматическим белком, связывающим ретиноевую кислоту (ЦБСРК). Ретиноевая кислота в виде лиганда ядерных рецепторов (RAR, RXR и их изоформы) регулирует **экспрессию генов** множества белков, контролирующих клеточное деление и рост клеток.

Рецепторы ретиноидов. Большое значение имеет тот факт, что оба основных типа рецепторов RAR и RXR являются гетеродимерами. Наибольшим сродством к рецептору RAR обладают все трансретиноевые кислоты, а к рецептору RXR – 9-циклическая кислота. Рецепторы ретиноидов могут образовывать гетеродимеры с другими рецепторами, например с ядерными рецепторами тиреоидных гормонов или рецепторами витамина D, тем самым избирательно регулируя экспрессию генов.

Ретиналь. Ретинол как предшественник своего альдегида ретиналя, в зрительных клетках сетчатки, палочках, необходим для **черно-белого зрения**.

β-каротин (содержится только в растениях) является важнейшим источником витамина А, поскольку может расщепляться до витамина А не только в кишечнике, но и в печени, легких и других тканях, имеющих 15, 15'-монооксигеназу (БКО). **Эффективность расщепления** составляет примерно 1 : 12, иными словами, чтобы получить 1 мг ретинола, нужно употребить 12 мг β-каротина. Наряду с функцией провитамина А β-каротин также обладает **антиоксидантным действием**. Исследования показали, что в связи с полиморфизмом БКО до 40% светлокожих европейцев не способны превращать β-каротин в витамин А либо способны в ограниченной степени. Это важно знать тем, кто отказывается от потребления продуктов (мясо, печень), содержащих предшественник витамина А.

Витамин D. Строго говоря, витамин D не является витамином, поскольку он может синтезироваться в организме человека. Классическая функция витамина D заключается в поддержании **гомеостаза кальция и фосфата** (разд. 31.2). Витамин D в своей активной форме 1,25-(OH)2D3, или кальцитриол (разд. 31.2), выполняет ряд других задач, важных для роста и деления клеток и оказывавших влияние на иммунную систему. Кальцитриол прежде всего активирует свой ядерный рецептор, который аналогично витамину А регулирует генную экспрессию белков. Исследование питания в рамках национальной программы выявило, что все возрастные группы населения Германии обеспечены витамином D в недостаточной степени, у пожилых людей этот дефицит, вызванный снижением уровня синтеза, является критическим. Недостаток витамина D (первичный источник – жирная рыба) увеличивает риск заражения инфекционными за-

37.3. Витамины

Жирорастворимые витамины

■ Жирорастворимые витамины А и Д аналогично гормонам, воздействуя на ядерные рецепторы, влияют на экспрессию генов; витамин Е является важным антиоксидантом, а витамин К поддерживает образование остеокальцина путем γ-карбоксилизации.

Витамин А. Витамин А в виде предшественника содержится исключительно в **пище животного происхождения**, особенно в печени. Ретинолпальмитат усваивается вместе с пищей в форме эфира жирной кислоты, гидролизуется в кишечнике и всасывается в виде ретинола. Вместе с хиломикронами витамин попадает в кровеносную систему, а оттуда в **печень**, где хранится в клетках паренхимы. Из этих клеток ретинол высвобождается в соединении с ретинолсвязывающим белком (РСБ) и транстиреином в соотношении 1 : 1 : 1. Его выход в кровь находится **под строгим гомеостатическим контролем**, поэтому индивидуальные показатели крови практически не колеблются и снижаются только при выраженному дефиците. При **заболеваниях печени** (нарушении синтеза РСБ) наблюдается весьма низкий уровень ретинола, тогда как при **заболеваниях почек** (нарушения катаболизма апо-РСБ) наблюдается повышение концентрации этих комплексов в крови.

болеваниями. Дефицит витамина в течение первых 20 лет жизни ведет к значительному повышению риска развития остеопороза из-за слабой максимальной плотности костей, особенно у женщин.

Витамин Е. Витамин Е — это антиоксидант, прерывающий цепную реакцию образования свободных радикалов (пероксид-радикалов, ROO[•]). Реакция возникает в результате расщепления двойных связей (например, радикалом). Как следствие происходит включение молекулярного кислорода в полиненасыщенные жирные кислоты клеточной мембраны.

При высвобождении протона (H^+) из фенольной группы витамина Е может преобразовывать агрессивный пероксид-радикал в гидропероксид липида. Образующийся при этом **радикал витамина Е** можно восстановить с помощью витамина С, с получением витамина Е, а образующийся относительно стабильный **радикал витамина С** можно нейтрализовать другими восстановительными эквивалентами (рис. 37.3).

Окисление ЛПНП. С помощью ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) витамин Е преимущественно может поглощаться эндотелиальными клетками, а также клетками жировой ткани. Внутри ЛПНП витамин Е, по всей видимости, защищает транспортируемые ненасыщенные жирные кислоты от **перекисного окисления липидов**. Периокисное окисление жирных кислот приводит к образованию летучих продуктов распада (альдегидов, кетонов) и вместе с тем к изменению заряда апопротеинов. В этом случае связывание с ЛПНП-рецепторами, особенно макрофагов, оказывается невозможным, поэтому окисленные таким образом частицы ЛПНП захватываются **scavenger-рецепторами** макрофагов. Такое «неконтролируемое» поглощение (нормальной регуляции рецептора нет, в отличие от классического рецептора ЛПНП), через scavenger-рецептор приводит к **накоплению окисленных ЛПНП** и вместе с тем к образованию **пеннистых клеток**, наличие которых считается ранним

признаком начинающегося атеросклероза. Это объясняет профилактическое действие витамина Е.

Другие функции витамина Е. В отличие от β -токоферола, α -токоферол ингибирует протеинкиназу С и вместе с тем оказывает тормозное влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток. Последнее также может объяснять антиатеросклеротическое действие этого витамина. Витамин Е в больших дозах (400 мг) способствует частичному или полному накоплению нестероидных противовоспалительных препаратов, что ослабляет непропорциональное усиление экспрессии редокс-чувствительного транскрипционного фактора NF κ B, вызванное окислительным стрессом. Последний активно участвует в контроле экспрессии медиаторов воспаления.

Витамин К. Витамин К, получаемый вместе с пищей, как и другие жирорастворимые витамины, всасывается и транспортируется с хиломикронами в печень. В липопротеиновых фракциях он содержится в различной концентрации.

Эффективность всасывания витамина К составляет примерно 20–70%. В кишечнике он образуется **кишечными бактериями**. Однако его синтез там, по всей видимости, не имеет значения для обеспечения организма человека, поскольку поглощение витамина внутри толстой кишки невозможно ввиду отсутствия желчных кислот. Известно, что **система свертывания крови зависит от витамина К** (факторы II, VII, IX и X, а также ингибиторные белки C и S).

■ ■ ■ **Дефицит витамина К у новорожденных.** Хотя у новорожденных уже присутствуют отдельные компоненты системы свертывания крови, зависимые от витамина К факторы свертывания достигают уровня активности взрослого человека только спустя несколько недель или даже месяцев. К тому же низкое содержание этого витамина в материнском и коровьем молоке обусловливает недостаточное обеспечение грудного ребенка витамином К. По этим причинам в течение долгого времени проводили профилактическое введение витамина К.

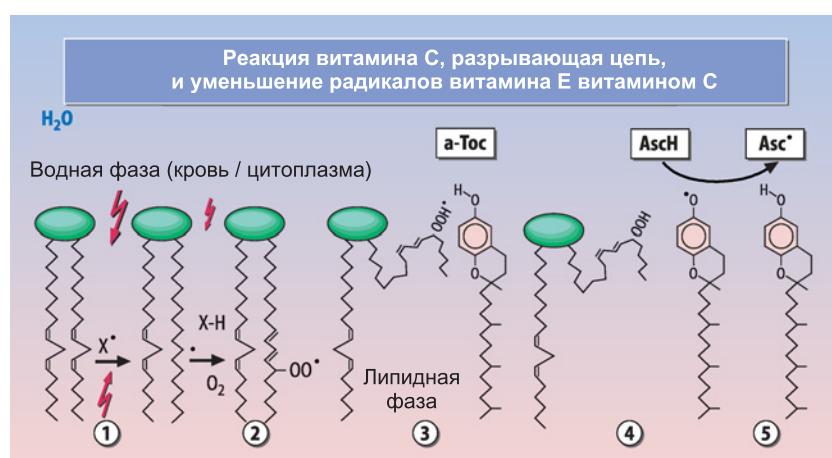


Рис. 37.3. Антиоксидантное действие витаминов С и Е

Витамин К способен затормаживать **разрушение костей в менопаузе**, поддерживая образование остеокальцина (путем γ -карбоксилизации) и тем самым уменьшая мобилизацию кальция в костях. Следовательно, наряду с кальцием и физической активностью витамин К может замедлять развитие остеопороза.

Водорастворимые витамины

! Водорастворимые витамины (за исключением витамина С) в первую очередь выполняют функции коферментов; к их особенностям относится антиоксидантное действие или влияние на передачу сигнала.

Витамин С. Аскорбиновая кислота (витамин С) широко распространена в природе, ее основными источниками для человека являются картофель, овощи (особенно сладкий перец) и фрукты. Всасывание витамина С начинается уже в слизистой оболочке ротовой полости, причем значительное его количество усваивается в верхних отделах тонкого кишечника, вероятно, посредством различных активных транспортных механизмов. Только при очень высоких концентрациях всасывание осуществляется путем пассивной диффузии. Эффективность всасывания в физиологических дозах составляет примерно 80% и уменьшается до 10% при больших дозах (больше 1 г). Наряду с функцией **окислительно-восстановительной системы** (поэтому он часто упоминается в связи с антиоксидантами) витамин С принимает участие в биосинтезе катехоламинов и коллагена.

Распад витамина С. При распаде витамина С образуется оксалат. Поглощение его при сопутствующей почечной недостаточности или вместе с большим количеством кальция ($> 1 \text{ г/в день}$) может приводить к образованию камней оксалата кальция.

Витамин В₁. Тиамин содержится в продуктах животного (свинина) и растительного происхождения (особенно цельные зерна). Посредством **насыщаемого транспорта** он попадает в печень и другие органы (сердце, почки, головной мозг, мышцы). В крови он преимущественно находится в эритроцитах. С увеличением поступления энергии в форме углеводов потребность в тиамине возрастает. Наряду с коферментными функциями тиамин принимает участие в **торможении реакций гликозилирования** в ЦНС, что может служить объяснением его эффективности в терапевтических дозах при неврологических заболеваниях (например, синдроме Вернике–Корсакова и т. д.). Даже высокие дозы витамина В₁ токсикологически безвредны.

Витамин В₂. Рибофлавин содержится в широком спектре пищевых продуктов в виде флавопротеина. В желудке из него образуется рибофлавин,

который **всасывается посредством насыщаемого транспорта**. Клетка способна поглощать только свободный рибофлавин. Внутри клетки происходит его преобразование в коферментные формы (флавиновые ферменты). Слизистая оболочка кишечника, печень, почки и сердце являются основными тканями, в которых происходит поглощение этого витамина. Важной биологической функцией является FAD-зависимая работа глутатионредуктазы, которая обеспечивает высокий уровень восстановленного глутатиона, что способствует **антиоксидантному действию** витамина В₂. Рибофлавин почти **нетоксичен**, что связано с ограниченной его абсорбцией и быстрым выведением через почки.

Витамин В₆. Витамин В₆ широко распространен в различных продуктах. Потребность в витамине В₆ сильно зависит от потребления белка, поскольку он играет центральную роль в качестве кофермента в метаболизме аминокислот (примерно 100 ферментативных реакций). Витамин В₆ в больших дозах применяется при целом ряде заболеваний, таких как полиневропатия, синдром запястного канала, а также при шизофрении и нарушении концентрации внимания. По неподтвержденным данным, витамин В₆ (наряду с фолиевой кислотой) способствует **снижению уровня гомоцистеина** в крови, что, возможно, предотвращает развитие атеросклероза. Токсичность витамина даже в высоких дозах оценивается как незначительная.

Витамин В₁₂. Источником этой весьма сложной молекулы, которая может быть синтезирована только микроорганизмами, являются почти все продукты животного происхождения. Следовательно, часто риску развития дефицита витамина В₁₂ подвержены вегетарианцы. Вегетарианская питание во время беременности и кормления прежде всего опасно риском **не обратимых нарушений развития** у ребенка (**функулярный миелоз**). Дефицит В₁₂ вследствие недостаточного уровня синтеза необходимого для абсорбции **внутреннего фактора** в желудке все чаще встречается у пожилых людей в Европе. Синтез, осуществляемый кишечными бактериями, не обеспечивает достаточного поступления этого витамина. **Мегалобластная анемия**, часто возникающая при дефиците В₁₂, может быть устранена путем приема фолиевой кислоты (риск замены фолиевой кислоты при дефиците В₁₂); при нарушении костного мозга это невозможно.

Фолиевая кислота. Фолиевая кислота содержится в продуктах растительного и животного происхождения с различной доступностью. В овощах ее доступность может быть ниже 10%, в мясе (преимущественно печени) — до 70%. Чтобы учесть этот фактор, было введено понятие **фолат-эквивалент**. Особое значение придается роли фолиевой кислоты в снижении высокого уровня **гомоцистеина** в крови. Высокий уровень гомоцистеина считается независимым фактором риска возникнове-

ния атеросклероза. Рекомендуемый уровень приема фолиевой кислоты (400 мкг в день) в Германии не достигается. В связи с тем что недостаточное поступление фолиевой кислоты увеличивает риск **дефектов развития нервной трубы**, женщины, планирующие беременность, нуждаются в ее **дополнительном приеме**. При обнаружении у плода дефекта нервной трубы будущей матери рекомендуют принимать 4 мг фолиевой кислоты в день. В этом случае предполагается полиморфизм фермента, метаболизирующего фолат, метилтетрагидрофолатредуктазы. Этот фермент катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Последний важен в качестве донора метильной группы, что обеспечивает реметилирование **гомоцистеина** до метионина (зависимое от витамина B_{12}).

Биотин. Биотин в основном содержится в печени и свинине и преимущественно находится в форме, связанной с белком (биоцитин), из которой он высвобождается в желудке. В отсутствие фермента **биотинидазы** быстро развивается дефицит биотина. Бактерии, обитающие в кишечнике, синтезируют биотин, который, однако, не способствует обеспечению организма, поскольку не всасывается. **Проявления дефицита** редки, однако могут возникать после употребления сырого яичного белка, в котором содержится биотинсвязывающий гликопротеин **авидин**. С точки зрения токсикологии биотин не вызывает опасений.

Пантотеновая кислота. Пантотеновая кислота широко содержится в мясе и злаках преимущественно в виде коэнзима А. В желудке и кишечнике осуществляется постепенное высвобождение **пантотеина** и **пантотеновой кислоты**. Клинические проявления дефицита до сих пор известны только на примерах экспериментальных исследований с применением антагонистов пантотеновой кислоты. У военнослужащих в Южной Азии ранним признаком такого дефицита был **синдром горячих ступней**. С точки зрения токсикологии пантотеновая кислота безвредна, и в больших дозах (> 5 г в день) применяется для лечения атонии кишечника, нарушения роста волос и при аллергиях.

Ниацин. Никотинамид в основном содержится в продуктах животного происхождения и полностью поглощается из них. Содержащийся в злаках ниацин теряется при помоле и связывается с макромолекулами (**ниацитин**), в результате чего его биологическая доступность оказывается сниженной. В процессе жарки или же обработки щелочью, например в странах Южной Америки при изготовлении тортильи, но не в странах Азии и Африки, из продукта высвобождается ниацин. Следовательно, **дефицит ниацина** не встречается в Южной Америке в отличие от Азии и Африки. Жареные кофейные зерна также служат важным источником ниацина. Его **гиполипидемическое действие**, веро-

ятно, основано на опосредуемом G-белками торможении липолиза. Дозы выше 35 мг в день (норма 15 мг в день) не следует принимать в течение длительного времени.

Коротко

Витамины

Различают жирорастворимые и водорастворимые витамины.

Жирорастворимы витамины А, D, Е и К. Витамины А и D — это лиганды ядерных рецепторов большого семейства тиреоидов/стериоидов. Витамин Е является важнейшим жирорастворимым антиоксидантом, витамин К имеет большое значение для обмена веществ в костной ткани.

Водорастворимые витамины являются кофакторами ряда ферментов и различаются по своим функциям. В Германии особенно актуальна проблема достаточного потребления фолиевой кислоты молодыми женщинами.

37.4. Макро- и микроэлементы

Микроэлементы

! Микроэлементы нужны человеку только в следовых количествах, однако без них развиваются типичные и клинически релевантные заболевания, связанные с дефицитом элементов; микроэлементы являются важными кофакторами для большинства ферментов.

Селен. Действие селена опосредуется **селенопротеинами**, из которых на сегодняшний день описано 14. Четыре из них представляют собой **глутатионпероксидазы**, которые особенно важны при защите от активных форм кислорода, остальные три, **дейодиназы**, играют важную роль в метаболизме гормонов, продуцируемых щитовидной железой. Три **тиоредоксингредуктазы** также зависят от селена. Их основная функция заключается в разрыве внутримолекулярных дисульфидных мостиков и в восстановлении витамина С из окисленных метаболитов. Селен является важным кофактором при защите от свободных радикалов.

Источники селена. Селен содержится в мясе, рыбе и яйцах, причем имеют место значительные колебания его концентрации. Так же как и йод, селен был вымыт из почвы ледниками так сильно, что в некоторых частях Европы, особенно в Финляндии, а также, например, к северу от Альп, почва бедна селеном, и поэтому его потребление крупным рогатым скотом из травы на пастбищах не обеспечивает достаточную концентрацию селена в мясе. В Финляндии почвы обогащают селеном искусственно, в Германии это до сих пор обсуждается.

При **недостатке селена** развивается **болезнь Кешана** — кардиомиопатия, которая наблюдается только у детей, получавших недостаточно селена с пищей. Эксперименты на животных показали, что дефицит селена и обусловленная им сниженная активность селенозависимой глутатионоксидазы благоприятствует мутированию вируса Коксаки В, вызванному активными формами кислорода, в высокопатогенный тип. **Болезнь Кашина–Бека**, эндемическое заболевание скелетной системы, было описано в областях с низким содержанием селена. Однако доподлинно неизвестно, действительно ли можно лечить его с помощью введения селена.

Исследования показали, что дополнительное употребление селена в высоких дозах (200 мкг в день) на протяжении нескольких лет предупреждает развитие различных форм рака.

Йод. Йод необходим для синтеза гормонов щитовидной железы (разд. 21.3). Потребление йода населением Германии является достаточным лишь отчасти. Это привело к тому, что различные продукты питания, в особенности соль, стали обогащать йодом. Другим источником йода прежде всего является рыба, а также водоросли.

Источники йода. Обогащение **соли**, особенно добавление йодированной соли при производстве продуктов, является важной мерой по улучшению обеспечения населения йодом. Критика такой профилактики обычно необоснованна, поскольку на уже упоминавшуюся гиперфункцию щитовидной железы пищевой йод не оказывает никакого воздействия. При **латентном гипертиреозе** дефицит йода может ограничивать неконтролируемое усиление синтеза гормонов щитовидной железы автономными (неконтролируемыми) клетками щитовидной железы. В этом случае употребление йода может спровоцировать гипертиреоз. При этом развитие гипертиреоза может способствовать раннему выявлению автономных клеток щитовидной железы.

Железо. Уровень поступления железа является достаточным только при употреблении в пищу продуктов животного происхождения. У **веганов**, не употребляющих какие-либо продукты животного происхождения, **уровень железа** в организме, напротив, падает до критических значений. Причина заключается в том, что поглощение **гемового железа** в несколько раз эффективнее, чем содержащегося в растениях **негемового** железа. Важным источником железа являются печень и мясо, а среди растительной пищи поставщиком железа прежде всего считаются кунжут и цельнозерновые продукты. Красное вино затормаживает всасывание железа, тогда как витамин С может стимулировать поглощение негемового железа. Поскольку железо в своей двухвалентной форме выступает катализатором образования липидных радикалов (реакция Фентона), субоптимальное его потребление может также иметь свои преимущества. В развивающихся

странах чрезмерное употребление железа, например, коррелирует с увеличенной частотой заражения **малярией**.

Другие микроэлементы. В табл. 37.4 перечислены остальные микроэлементы. Способ их действия во многом еще неясен. Неизвестны и механизмы токсического воздействия, а также гены человека, влияющие на чувствительность к этим токсическим эффектам (например, гены, обеспечивающие переносимость меди).

Генетический полиморфизм марганцевзависимой супероксиддисмутазы. При некоторых вариантах гена супероксиддисмутазы (MnSOD) (увеличении митохондриальной экспрессии) повышается риск развития рака груди или простаты. В особенности этот риск повышен при низком уровне потребления микроэлементов с антиоксидантным действием, таких как селен. Селензависимая глутатионпероксидаза (GPx) важна для расщепления образуемого MnSOD пероксида. При генетически обусловленной усиленной экспрессии MnSOD и окислительном стрессе избыточно образующиеся пероксиды больше не могут «обезвреживаться» в достаточной мере с помощью GPx, особенно при низком потреблении селена, в результате чего происходит повреждение ДНК. SOD является одним из ключевых ферментов, способных инактивировать вредные супероксид-радикалы, до 5% которых может образоваться при митохондриальном дыхании. Если эти активные формы кислорода не обезвреживаются в достаточной мере антиокислительными ферментами или антиоксидантами из пищи, то могут иметь место мутагенные повреждения ДНК.

Макроэлементы

! К макроэлементам относятся натрий, калий, хлор, кальций, фосфор и магний.

Кальций. Организм здорового взрослого человека в зависимости от структуры скелета содержит от 800 г до 1 кг кальция, 99,5% которого находится в костях и зубах (разд. 31.2). Необходимая для нормальной плотности костей суточная норма потребления кальция часто не удовлетворяется, в связи с чем женщинам с типичными признаками предрасположенности к **остеопорозу** (худощавого телосложения, высокие, с наличием остеопороза у родственников) рекомендуется дополнительно употреблять кальций, если с питанием они не получают суточную норму, равную 1000 мг. Прежде всего это важно для молодых женщин, поскольку приблизительно к 20 годам жизни достигается максимальная плотность костей (**максимальная костная масса**). Хотя деградацию костной ткани можно замедлить посредством приема кальция в более старшем возрасте, увеличение плотности,

Таблица 37.4. Содержание и функции остаточных элементов

Элемент	Содержание	Биологическая функция
Фтор	Потребление недостаточное, поскольку в продуктах питания его концентрация невелика. Особенno важен при беременности и во время кормления	Важен для укрепления костей и зубов
Цинк	Устрицы, печень, микроорганизмы	Известно около 50 зависимых от цинка реакций, например алкогольдегидрогеназная; важен для иммунной системы (защита от инфекций)
Медь	Орехи, какао, шоколад, микроорганизмы, печень	Важный кофактор супероксиддисмутазы и цитохром-С-оксидазы (важно для защиты от активных форм кислорода)
Марганец	Микроорганизмы, соевые бобы, цельнозерновые продукты	Кофактор ферментов, в частности MnSOD
Молибден	Микроорганизмы, стручковые плоды	Кофактор оксидаз (ксантиноксидазы, сульфитоксидазы)
Хром	Микроорганизмы, пряности	Имеет значение для переносимости глюкозы (недостоверно)
Ванадий	Стручковые плоды	Неясна, предположительно, влияет на активность остеобластов

или *костной массы*, больше невозможно. Чем выше плотность костей к началу **постменопаузы**, тем больше в них содержится кальция и тем больше времени пройдет до момента, когда степень деградации кости достигнет того уровня, при котором критическое снижение ее прочности может привести к переломам. Важными источниками кальция наряду с молоком и молочными продуктами являются кальцийсодержащая минеральная вода или травы, например, базилик и кукуруза.

Магний. Суммарная масса магния в человеческом организме составляет примерно 20 г (60–70% в скелете, 30–40% в мягких тканях, 1–3% во внеклеточной среде). Магний является эффектором 300 ферментов (киназ, фосфотаз и т. д.), особенно ферментов и реакций, которые осуществляют **перенос фосфата** или преобразуют **фосфорилированный субстрат** (окислительное фосфорилирование, синтез жирных кислот и т. д.). Источниками магния являются овощи (при варке он теряется), нешлифованный рис и кофе. В эпидемиологических исследованиях показано, что высокий уровень потребления магния предотвращает развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Коротко

Микроэлементы

Микроэлементы, в каких бы малых их количествах организм ни нуждался, имеют большое значение, например как кофакторы многих ферментов. К ним

относятся селен, медь, йод и железо. Особое значение имеют селен и медь как антиоксиданты. Достаточное потребление селена и йода может быть критическим. В группу риска дефицита микроэлементов часто попадают пожилые люди и беременные женщины.

Макроэлементы

Потребление таких макроэлементов, как натрий, калий, хлор, фосфор и магний, является достаточным. Недостаточное потребление кальция наблюдается прежде всего у молодых людей.

Литература

- Barsch GS, Schwartz MW (2002) Genetic approaches studying energy balance: perception and integration. *Nature Genetics* 3: 589–600
- Biesalski HK (2010) Ernährungsmedizin, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Biesalski HK, Grimm P (2004) Taschenatlas der Ernährung, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (2002) Vitamine, Spurenstoffe und Mineralstoffe. Thieme, Stuttgart
- Ludwig DS (2002) The Glycemic Index. *JAMA* 287: 2414–2423
- Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr 1. Auflage (2000) Umschau Verlag, Frankfurt
- Rehner G, Daniel H (2002) Biochemie der Ernährung. Spektrum, Heidelberg

Глава 38

Функции желудочно-кишечного тракта

Петер Вупель

Введение

У. К. страдал от артериосклероза и перенес инфаркт сердца. Лечащий врач выписал ему блокатор синтеза простагландинов — аспирин, чтобы ингибировать агрегацию тромбоцитов. Через несколько недель У. К. заметил, что его стул приобрел черный цвет, однако это его не успокоило. Через несколько дней его жена, вернувшаяся домой с покупками, нашла его на полу без сознания и немедленно вызвала «скорую помощь». Однако врач смог только засвидетельствовать смерть. Вскрытие показало, что причиной смерти было желудочное кровотечение. Блокада синтеза простагландинов нарушила важный защитный механизм слизистой желудка. Агрессивная среда желудка, содержащая соляную кислоту, повредила стенку желудка и проходящий в ней кровеносный сосуд. Подавление агрегации тромбоцитов усилило кровотечение. Стул, имевший черную окраску из-за попадания крови в желудок, заранее сигнализировал об опасности, и У. К. стоило сообщить о нем своему врачу.

38.1. Общий обзор функций желудочно-кишечного тракта

Функции и структурно-функциональные единицы

! Функции желудочно-кишечного тракта включают в себя транспорт химуса, резервуарную функцию, пищеварение и абсорбцию (или всасывание).

Функции желудочно-кишечного тракта. Основная задача пищеварительного тракта состоит в преобразовании потребленной пищи в такие частицы, которые могут всасываться и транспортироваться по крови или лимфе. Эта задача осуществляется

благодаря определенной последовательности процессов обработки:

- для усвоения, измельчения, перемешивания и транспорта пищи необходимы **механические процессы**;
- при смешивании с пищеварительными соками, содержащими ферменты, углеводы, жиры и белки гидролитически расщепляются и распадаются на абсорбируемые частицы (**пищеварение**);
- конечные продукты пищеварения такие как вода, электролиты, микроэлементы и витамины, всасываются из просвета кишечника через слизистую оболочку в кровь или в лимфу (**абсорбция** или **ресорбция**);
- неперевариваемые или избежавшие всасывания частицы пищи, а также бактерии и их продукты выводятся со стулом. Большая часть ксенобиотиков (тяжелые металлы, лекарства и т. д.) первично выводятся вместе с желчью (**экскреция**, или **выделение**).

Желудочно-кишечный тракт играет большую роль в **регуляции водно-солевого обмена**. Кишечник обладает собственной высокоэффективной **иммунной системой**.

Функциональные единицы желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечный тракт состоит из непрерывной трубы, соединяющей рот и анус и имеющей следующие отделы: глотка, пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник, в которых открываются протоки слюнных желез, поджелудочной железы и печени (рис. 38.1).

Стенки разных отделов желудочно-кишечного тракта имеют общий план строения. Отклонения от него обусловлены функцией конкретного отдела:

- глотка и пищевод в основном выполняют функцию **транспорта** пищи;
- желудок, желчный пузырь, слепая кишка и прямая кишка обеспечивают в первую очередь **резервуарную** функцию;

■ тонкий кишечник является основным местом **пищеварения и абсорбции** (всасывания).

Эти функции регулируются большим количеством гормонов, гастроинтестинальных пептидов и нейропептидов, пейсмекерными клетками, энте-

ральной нервной системой и вегетативной (автономной) нервной системой, включая висцеральные нервы. Активность поперечно-полосатых мышц в начале и конце желудочно-кишечного тракта регулируется соматической нервной системой.

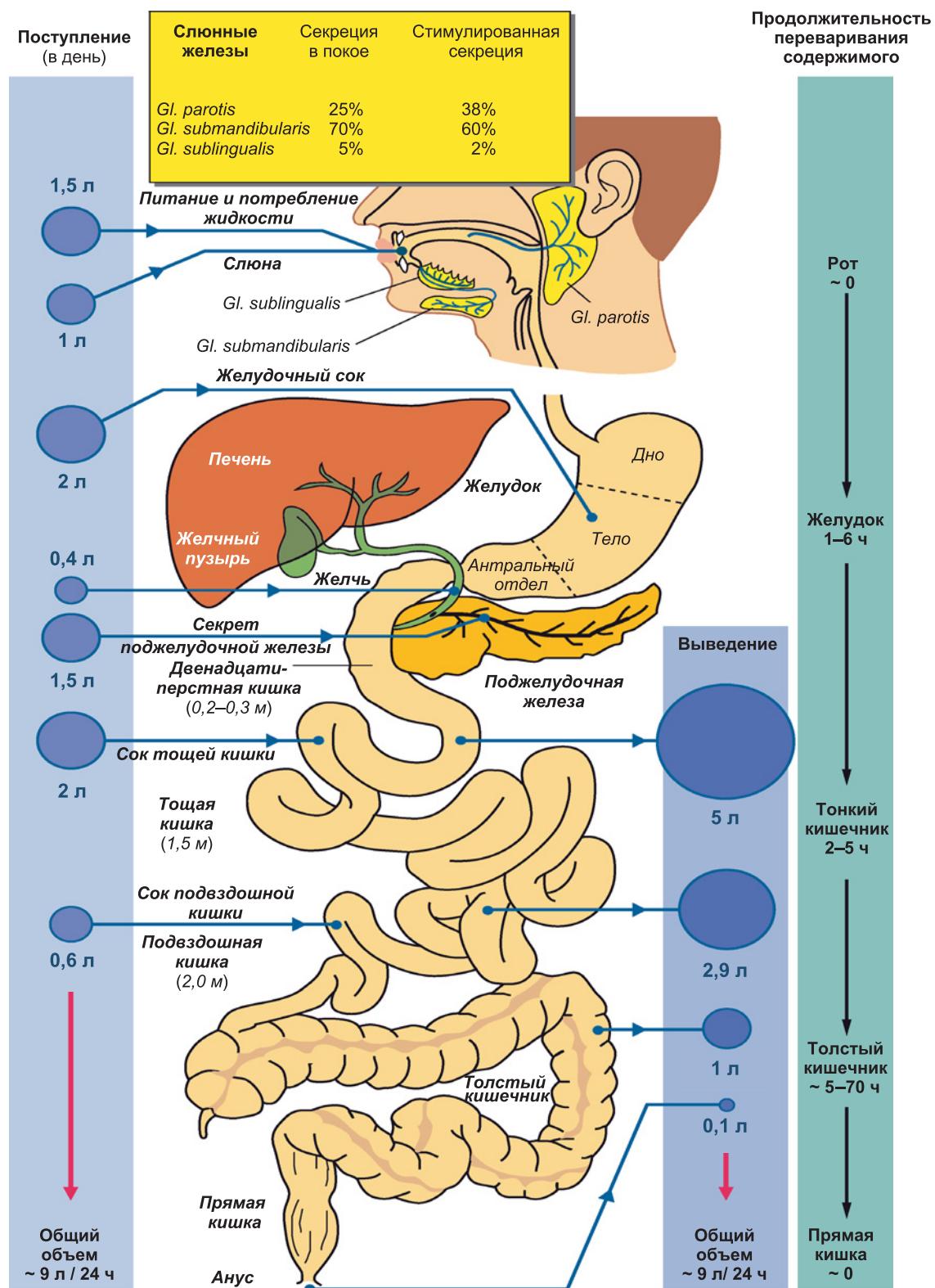


Рис. 38.1. Функциональные единицы желудочно-кишечного тракта. Изображение органов, принимающих участие в пищеварении и абсорбции, гастроинтестинальный баланс жидкости, а также длительность фаз и продолжительность переваривания содержимого

Нейронная регуляция

! Энтеральная нервная система регулирует элементарные двигательные и секреторные функции желудка и кишечника; ее активность модулируется вегетативной нервной системой.

Энтеральная нервная система. Желудочно-кишечный тракт имеет собственную нервную систему, которая регулирует элементарные двигательные и секреторные функции желудка и кишечника. Тела примерно 10^8 нейронов энтеральной нервной системы («кишечный мозг») лежат в **межмышечном сплетении** (Ауэрбахово сплетение) и **подслизистом сплетении** (Мейсснерово сплетение), которые соединяются друг с другом множеством нервных волокон (рис. 38.2). Эфферентные волокна межмышечного сплетения преимущественно иннервируют гладкомышечные клетки продольного и кольцевого слоев мускулатуры и регулируют тонус мышц и ритм сокращений. Подслизистое сплетение обычно регулирует секреторную функцию слизистой оболочки. Афферентные волокна обоих сплетений передают сенсорные импульсы от механо-, хемо-, терморецепторов, а также ноцицепторов в составе висцеральных нервов в центральную нервную систему (разд. 14.4).

Вегетативная нервная система. Парасимпатическое и симпатическое влияние только модулирует работу энтеральной нервной системы. В основном **парасимпатическая нервная система** стимулирует моторику и секрецию, **симпатическая нервная система**, напротив, оказывает тормозящие действие, что приводит к уменьшению кровотока, но повышает тонус сфинктеров пищеварительного тракта.

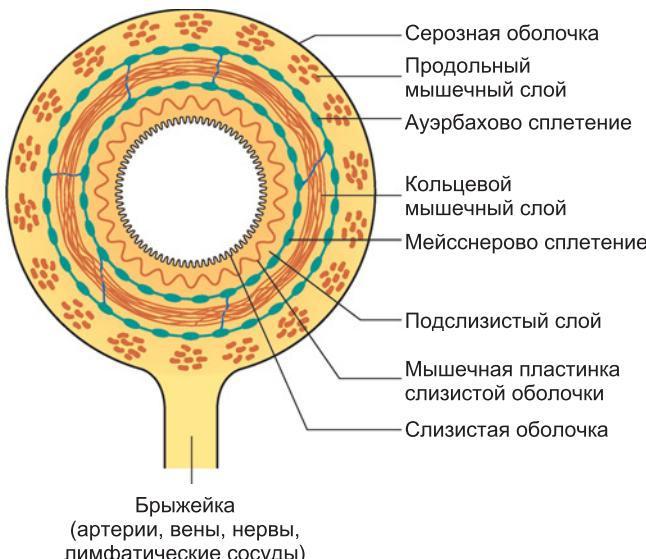


Рис. 38.2. Схематичное изображение слоев стенок желудочно-кишечного тракта и энтерической нервной системы (на примере тонкого кишечника)

Парасимпатическая нервная система. Парасимпатические волокна, выходящие из ствола мозга, иннервируют околоушные слюнные железы (языко-глоточный нерв, *n. glossopharyngeus*), подчелюстную и подъязычную железы (лицевой нерв, *n. facialis*), а также пищевод, желудок, тонкий кишечник, проксимальный отдел толстого кишечника, печень, желчный пузырь и поджелудочную железу (блуждающий нерв, *n. vagus*). Парасимпатические волокна, выходящие из крестцового отдела спинного мозга (тазовые внутренностные нервы, *nn. splanchnici pelvini*), иннервируют нисходящую часть ободочной кишки, сигмовидную кишку, прямую кишку и область ануса. Преганглионарные нейроны заканчиваются на ганглиях интрамурального (внутристочечного) сплетения желудочно-кишечного тракта или на ганглиях слюнных желез и печени. Нейромедиатором преганглионарных нейронов служит **ацетилхолин**, который действует на **никотиновые рецепторы (N-холинорецепторы)** ганглионарных нейронов. Ацетилхолин также является нейромедиатором постганглионарных волокон, при секреции он действует на **мускариновые рецепторы (M₃-рецепторы)** эффекторных клеток. Холинергические постганглионарные волокна в нервном сплетении в основном оказывают возбуждающее действие.

Симпатическая нервная система. Преганглионарные волокна симпатической нервной системы, иннервирующие желудочно-кишечный тракт, выходят из 5–12 грудного и 1–3 поясничного отделов спинного мозга и образуют синапсы в превертебральных ганглиях. Многие постганглионарные симпатические нейроны иннервируют кровеносные сосуды. Медиатором постганглионарных волокон служит **норадреналин**. Однако прямое действие симпатических нейронов на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта выражено слабо; только гладкая мускулатура сфинктеров (нижний сфинктер пищевода, привратник, внутренний анальный сфинктер) непосредственно активируются через **α-адренорецепторы**, что обеспечивает функциональное разделение различных отделов желудочно-кишечного тракта. В большинстве случаев действие симпатической нервной системы заключается в торможении возбуждающих нейронов энтеральной нервной системы.

Наряду с перечисленными нейронами существуют неадренергические-неколинергические волокна (НАХ-нейроны), которые оказывают либо возбуждающее, либо тормозящее действие. У возбуждающих НАХ-нейронов медиатором служат **вещество Р (субстанция Р)** и **эндогенные опиоиды** (в сфинктерах) и другие пептиды. Медиатором тормозных нейронов являются вазоактивный интестинальный пептид, или **ВИП (VIP**, см. Приложение, табл. А8), **АТФ**, **соматостатин**, **опиоиды** (для моторики и секреции кишечника), **оксид азота (NO)** и **СО** (разд. 20.4).

Висцеральные афференты. Сенсоры (чувствительные рецепторы) этих афферентов расположены в органах и определяют степень их наполнения (**механорецепторы**) или реагируют на химические раздражители, в т. ч. на pH среды в просвете органа (**хеморецепторы**). Кроме того, они передают информацию о болевых стимулах и являются **ноцицепторами** (разд. 15.2) и о температуре от внутренних органов. Нервные импульсы от соответствующих рецепторов проходят по афферентным волокнам к центральной нервной системе (ЦНС), где воспринимаются сознанием или запускают вегетативные рефлексы.

Гормоны желудочно-кишечного тракта

! Гормоны и пептиды желудочно-кишечного тракта регулируют и координируют моторику, секрецию и рост слизистой оболочки; кроме того, они принимают участие в регуляции всасывания и местного кровотока в слизистой оболочке.

Функции гормонов желудочно-кишечного тракта. Для обеспечения оптимального пищеварения и всасывания питательных веществ необходима координация функций разных отделов и органов желудочно-кишечного тракта. Она осуществляется благодаря множеству эндокринных, паракринных, аутокринных и нейрокринных веществ. Наряду с **гастрином**, **холецистокинином (ХЦК)**, **секретином** и **гастроингибиторным пептидом (ГИП)**, которые транспортируются к клеткам-мишеням по кровотоку, целый ряд гастроинтестинальных пептидов и нейропептидов принимает участие в регуляции секреции, моторики и росте слизистой оболочки (см. Приложение, табл. А8).

Желудочно-кишечный тракт относится к органам с хорошо выраженной гормональной регуляцией. Описано более 20 видов клеток слизистой оболочки пищеварительного тракта и поджелудочной железы, в которых были обнаружены гормоны или гормоноподобные полипептиды. Большинство из них образуется в отдельных клетках или группах клеток слизистой оболочки верхнего отдела тонкого кишечника (ХЦК, секретин, ГИП, мотилин), гастрин преимущественно в желудке, остальные на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, в том числе в поджелудочной железе (ВИП, соматостатин), а панкреатический полипептид синтезируется только в поджелудочной железе.

«Классическими» гастроинтестинальными гормонами называют **гастрин**, **холецистокинин**, **секретин** и **ГИП**, которые выделяются в кровь в ответ на определенные стимулы. Кроме того, было обнаружено большое количество биологически активных полипептидов, оказывающих гормоноподобное действие на желудочно-кишечный тракт (см. Приложение, табл. А8). Некоторые из них (например,

соматостатин) диффундируют от синтезирующей их клетки в соседнюю эффекторную клетку, не выделяясь в кровь (**паракринная регуляция**). Другие пептиды выделяются из нервных окончаний, или варикоз (разд. 20.2) и также оказывают прямые эффекты (**нейроракринная регуляция**). Для ряда нейропептидов, ранее описанных только в головном мозге, таких как энцефалины и эндорфины, были обнаружены опиоидные рецепторы в кишечнике. И наоборот, часть гормонов желудочно-кишечного тракта встречается также как в центральной, так и в периферической нервной системе. К таким гормонам, действующим как медиаторы, относятся субстанция Р, соматостатин, ВИП и нейротензин.

Секреция гормонов. Высвобождение гастроинтестинальных гормонов и пептидов стимулируется при активации как блуждающего нерва, так и механо- и хеморецепторов на апикальной поверхности эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта в ответ на определенные вещества в просвете кишечника. По этой причине регуляция секреции гормонов, в отличие от других эндокринных систем, происходит скорее в результате прямого контакта частиц пищи с эндокринно-активными клетками в соответствующем отделе кишечника, чем через концентрацию гормонов (и пептидов) в крови.

Группа гастрин. Гастроинтестинальные гормоны и целый ряд перечисленных пептидов можно разделить на несколько групп по аминокислотным последовательностям (см. Приложение, табл. А8). **Группа гастрин** состоит из гастринина и холецистокинина, имеющих одинаковые аминокислоты на С-конце. Они связываются с одним и тем же типом рецептора (**ССК-рецепторы**) и поэтому обладают похожим действием, которое, впрочем, может варьироваться в зависимости от специфичности и подтипа рецептора. Так, гастрин действует на обкладочные клетки желудка сильнее, чем холецистокинин. И наоборот, холецистокинин вызывает более сильное сокращение желчного пузыря, чем гастрин.

Группа секретина. Еще одной группой родственных гормонов и пептидов является группа секретина. К ней относятся секретин, гормон открытый первый (в 1902 г.), **ВИП**, **глюкагоноподобный пептид-1** и **ГИП**, имеющие общую последовательность аминокислот.

Коротко

Функции желудочно-кишечного тракта

Основные функции желудочно-кишечного тракта: потребление пищи, переваривание питательных веществ и их всасывание, экскреция, а также участие в регуляции водно-солевого обмена.

Все функции ЖКТ комплексно регулируются: контроль и координация элементарных моторных и секреторных функций преимущественно осуществляется гормонами и пептидами.

вляются нейронами **энтеральной нервной системы**. **Симпатическая и парасимпатическая нервные системы** только модулируют активность энтеральной нервной системы, причем парасимпатическая обычно оказывает стимулирующее, а симпатическая — тормозящее действие. **Висцеральные афференты** проводят информацию от механо- и хеморецепторов, а также от ноцицепторов в ЦНС, в результате чего происходит восприятие ощущений или запускаются вегетативные рефлексы.

Множество эндокринных, паракринных, аутокринных и нейрокринных веществ, синтезируемых в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железе, принимает участие в регуляции и координации секреции, моторики, роста слизистой оболочки, абсорбции и локальном кровоснабжении слизистой оболочки. К ним относятся «классические» гормоны желудочно-кишечного тракта (гастрин, холецистокинин, секретин и ГИП), а также целый ряд гормоноподобных пептидов и нейропептидов. Большая часть веществ обладает широким спектром действия.

клеток. Передача в аборальном направлении затухает после распространения на небольшое расстояние, далее ритм задают дистально расположенные пейсмекерные клетки с более низкой собственной частотой. Поэтому перистальтические волны в тонком кишечнике распространяются от оральной области к аборальной. В желудке проксимальные пейсмекерные клетки с более высокой частотой, как и в сердце (разд. 25.2), стимулируют аборально расположенные клетки Кахаля с более медленным возбуждением.

Вторая группа интерстициальных клеток Кахаля располагается в мышечных слоях. Они модулируют передачу волн потенциалов между энтеральной нервной системой и гладкой мускулатурой.

Спайк-активность. При определенных нейрогуморальных воздействиях (например, с помощью ацетилхолина, гастролина) или при растяжении стенки кишечника деполяризация достигает или превышает пороговый уровень, в результате чего возникает залп потенциалов действия, обеспечивающих токами кальция (**спайк-потенциалы**), который накладывается на медленные колебания потенциала. Спайк-потенциалы возникают в результате открывания потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа (разд. 6.8) и вызывают **физические сокращения**. Сила сокращений зависит от частоты потенциалов действия. Последнюю можно понизить с помощью норадреналина или адреналина благодаря гиперполяризации или повысить с помощью ацетилхолина за счет деполяризации (разд. 20.2). Сильная гиперполяризация может привести к потере тонуса (**атонии**), не прекращающиеся спайк-потенциалы — к длительному сокращению (**спазму**) мускулатуры стенок.

Виды моторики

! Существует несколько разных видов моторики желудочно-кишечного тракта, наблюдаемых после приема пищи или голодания.

Постпрандиальная моторика. После приема пищи (т. е. в фазу пищеварения) наблюдаются типичные физические виды моторики (рис. 38.3).

Орально-аборальное перемещение химуса происходит благодаря **пропульсивной перистальтике** в результате сложных локальных рефлексов. Раздражение рецепторов растяжения в аборальном направлении на участке размером 20–30 мм приводит к расслаблению кольцевой мускулатуры и сокращению продольной мускулатуры (рис. 38.4). Затем в оральном направлении на расстоянии около 2 мм происходит сокращение кольцевой мускулатуры и расслабление продольной мускулатуры. Сокращение кольцевой мускулатуры и последующее расслабление приводят к формированию волн, распространяющихся по желудку и кишечнику.

38.2. Секреция и моторика желудочно-кишечного тракта

Моторика желудочно-кишечного тракта

! Моторика желудочно-кишечного тракта регулируется медленными волнами потенциалов, исходящими от пейсмекерных клеток.

Автоматия пейсмекерных клеток. Потенциал покоя мышечных клеток дистальной части желудка (тело, антральный отдел) и всего кишечника **ритмически деполяризуется** из-за периодически повышающейся проводимости для Na^+ и Ca^{2+} . После каждой деполяризации происходит деполяризация. В результате возникают **медленные волны потенциалов (slow waves)** амплитудой 10–20 мВ с секундным или минутным ритмом (**базальный электрический ритм**). Основная частота этих волн составляет 3 в минуту в желудке, 12 в минуту в двенадцатиперстной кишке, а в слепой кишке уменьшается до 8 в минуту. Медленные волны потенциалов вызывают продолжительный **тонус** мускулатуры стенок.

За возникновение волн потенциалов отвечают **интерстициальные клетки Кахаля**, образующие сеть между кольцевым и продольным слоями мышц и обладающие особенно низким порогом возбуждения. Зарождаясь в группе этих клеток, колебания потенциала передаются соседним мышечным клеткам, при этом межклеточные контакты с низким сопротивлением (**щелевые контакты**) обеспечивают электротоническую передачу. Таким образом, волна быстро охватывает все окружение пейсмекерных

Тип движений	Где встречается	Функция
Пропульсивная перистальтика	Пищевод Желудок Тонкий кишечник	Транспорт
Непропульсивная перистальтика	Тонкий кишечник	Перемешивание
Ритмическая сегментация	Тонкий кишечник Толстый кишечник	Перемешивание
Маятникообразное движение	Тонкий кишечник Толстый кишечник	Продвижение содержимого по длине кишечника
Тоническое сокращение	Гастро-интестинальные сфинктеры	Закупорка Отделение

Рис. 38.3. Схематичное изображение типа подвижности в желудочно-кишечном тракте и его функционального значения

Перемешивание содержимого кишечника с пищеварительными соками, напротив, осуществляется под воздействием непропульсивной перистальтики, путем ритмической сегментации и маятникообразных сокращений:

- **Непропульсивная перистальтика** происходит за счет колцевых сокращений, распространяющихся только на короткие расстояния. Поскольку частота сокращений в тонком кишечнике уменьшается в направлении сверху вниз, содержимое кишечника медленно сдвигается в направлении анального отверстия под воздействием в том числе и непропульсивной перистальтики.
- **Ритмическая сегментация** представляет собой локальные круговые сокращения колцевой мускулатуры на отрезках длиной 10–20 см, шириной в 1 см и продолжительностью 2–3 с.
- **Маятникообразные движения** обеспечиваются локально ограниченными ритмическими сокращениями продольных мышц.

Межпищеварительная моторика. Во время перерыва между приемами пищи, т. е. в момент, когда в желудке и тонком кишечнике не содержатся крупные частицы пищи, сначала наблюдается фаза покоя (фаза I; продолжительность 55–60 мин) и ненаправленной моторики (фаза II; продолжительность примерно 30 мин), затем начинается электрическая и моторная активность по направлению к анальной области (фаза III: продолжительность примерно 15 мин). Так называемый **мигрирующий моторный комплекс (ММК)** начинается

в антальной части желудка, где частота достигает 10–12 в минуту, или в двенадцатиперстной кишке, в которой возникают залпы потенциалов действия (**взрыв активности**) и интенсивная пропульсивная перистальтика. Для последней характерны сильные сокращения (фронт активности), а также возникновение шумов при транспорте содержимого, состоящего из газа и жидкости (**урчание в животе**). Такой тип движения продолжается по всему тонкому кишечнику по направлению к подвздошной кишке. В этом процессе участвует также нижний сфинктер пищевода, сфинктер Одди и внепеченочные желчные протоки. В то же время наблюдается усиленная секреция в желудке и поджелудочной железе. После достижения подвздошной кишки этот процесс снова повторяется. При скорости 6–8 см в минуту в верхних отделах и примерно 2 см в минуту в нижнем отделе тонкого кишечника новый цикл начинается примерно каждые 100 мин. Перед началом фронта активности остатки пищи, бактериальные агрегаты, таблетки, устойчивые к желудочному соку, и другие чужеродные тела движутся вниз; этот мигрирующий моторный комплекс образно называют домработницей, поскольку он очищает желудочно-кишечный тракт («подметает») и противодействует избыточному разрастанию бактериальной микрофлоры в тонкой кишке. При нарушении ММК наблюдается патологическое расселение бактерий по тонкому кишечнику.

■ Мигрирующий моторный комплекс, или межпищеварительная моторика, вероятно, регулируется парасимпатическими эфферентами. Однако он может модулироваться энтеральной нервной системой или гастроинтестинальными гормонами и пептидами. Возникновение циклов ММК временно сопровождается повышением концентрации мотилина в плазме крови. Мотилин, принимаемый внутривенно, может преждевременно вызвать ММК; антибиотик эритромицин, агонист рецептора мотилина, тоже может вызывать волны ММК. При приеме пищи ММК-активность в тонком кишечнике не проявляется.

Сфинктер. Благодаря продолжительному тоническому сокращению специализированных участков желудочно-кишечного тракта его функционально различные отделы изолируются друг от друга, например, пищевод отделяется от желудка нижним сфинктером пищевода, а желудок от двенадцатиперстной кишки привратником. Это также обеспечивает направленный транспорт без рефлюкса. Прямая кишка закрывается мышцей внутреннего анального сфинктера.

Гастроинтестинальная секреция

! Секреты, выделяющиеся в пищеварительный тракт, прежде всего содержат ферменты, необходимые для переваривания пищи, а также электролиты.

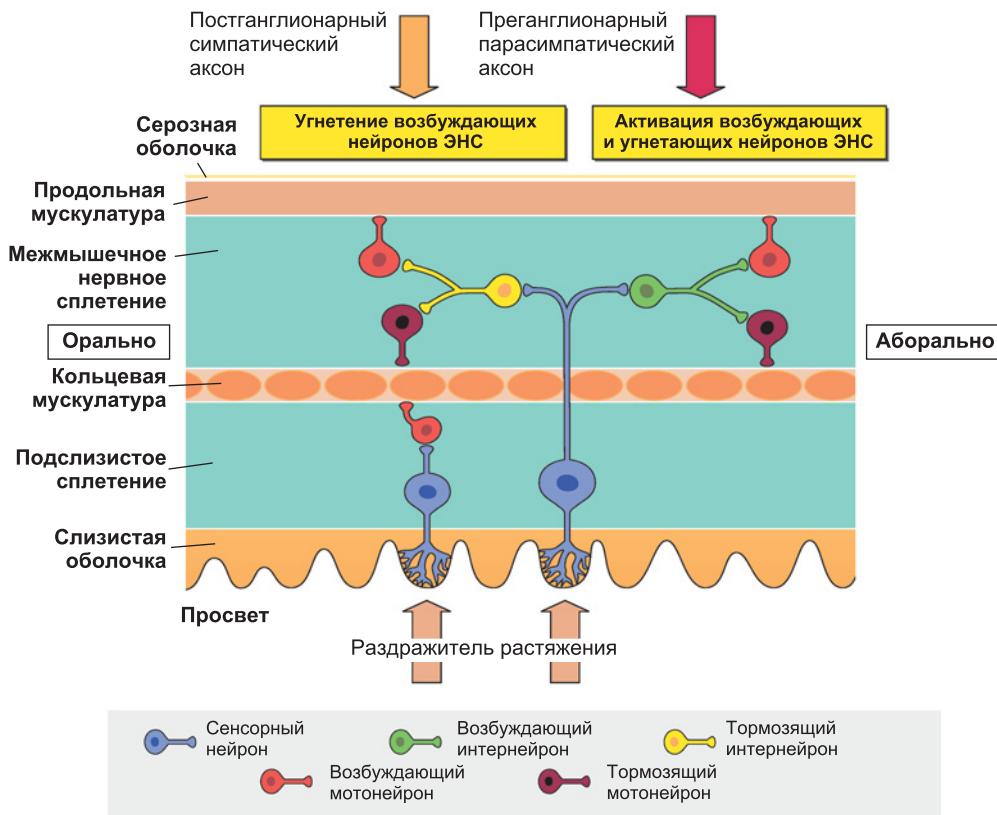


Рис. 38.4. Энтерическая первая система и пропульсивная перистальтика. Схематичное изображение локальных рефлекторных дуг в энтерической нервной системе (ЭНС), представленное для пропульсивной перистальтики в тонком кишечнике, а также модулирующего действия вегетативной нервной системы. Медиаторами или нейромодуляторами возбуждающих нейронов гладкой мускулатуры служат ацетилхолин и вещество Р, тормозящие нейроны NO, VIP, АТФ и опиоидные пептиды. Афферентные нейроны, прежде всего, содержат вещество Р и ацетилхолин, возбуждающие интернейроны ацетилхолин и серотонин, тормозящие интернейроны соматостатин, VIP, NO и опиоидные пептиды. В большинстве видов нейронов энтерической системы, описанных до сих пор, нейропептиды колокализованы с первичными нейромедиаторами (модель Вуда и Джонсона, 1994)

Продукция пищеварительных соков. Клетки слизистых и эндокринных желез выделяют сокреты, содержащие ферменты или проферменты (околоушная слюнная железа, желудок, кишечник, поджелудочная железа), муцины (по всему пищеварительному тракту), HCl (желудок), эмульгаторы (желчь) и электролиты. Секреция электролитов вызывает пассивный осмотически обусловленный поток воды, которая обеспечивает формирование среды для переваривания. Выделение муцинов осуществляется путем экзоцитоза.

Пищеварительные ферменты. Образование пищеварительных ферментов или их неактивных предшественников (зимогенов) начинается с целенаправленного транспорта необходимых аминокислот через базолатеральную мембрану и трансляции на рибосомах гранулярного эндоплазматического ретикулума. Затем продукт трансляции перемещается в просвет цистерн эндоплазматического ретикулума и транспортируется в везикулах к комплексу Гольджи. Здесь происходит посттрансляционное

модифицирование ферментов (белков), изменяющих их структуру или функцию. Секретируемые белки транспортируются в везикулах к апикальной мембране, где после специального сигнала (повышение концентрации кальция в цитозоле) происходит слияние мембранных везикул с клеточной мембраной, в результате чего белки выделяются из клетки (экзоцитоз).

Первичный секрет, содержащий пищеварительные ферменты, может быть значительно изменен при прохождении через нижележащие протоки железы, особенно явно это проявляется в отношении концентрации и состава электролитов (**вторичный секрет**). Некоторые пищеварительные ферменты не секретируются в просвет кишечника, но остаются на мембране щеточной каемки кишечника, где могут гидролитически расщеплять свои субстраты.

Экзоцитоз пищеварительных соков, по-видимому, осуществляется непрерывно, т. е. в том числе в фазе покоя. Однако количество выделяемого се-

кreta в эту фазу будет минимальным. При активации пищеварительных желез парасимпатической нервной системой, гастроинтестинальными гормонами и пептидами во время пищеварительной фазы секреция сильно повышается.

Секреция жидкостей. Кишечная секреция жидкости происходит, когда транспорт воды от апикальной стороны серозной оболочки больше, чем транспорт в противоположном направлении. Основным стимулом для секреции воды в кишечнике и в железах является электрогенная **секреция Cl⁻** в апикальной (или люминальной) мембране (табл. 38.1). Ионы Cl⁻ попадают в клетку при помощи вторично-активного транспортера через базолатеральную симпортер Na⁺, K⁺ и Cl⁻ против химического градиента. В результате повышения концентрации внутриклеточных медиаторов (ЦАМФ, ЦГМФ или Ca²⁺; разд. 2.3, 2.4) **каналы хлора** на апикальной мембране активируются (тип CaCC активируется ионами Ca²⁺, тип CFTR — с помощью ЦАМФ и ЦГМФ; разд. 4.4, 4.5), и Cl⁻ усиленно выделяется в просвет.

Ионы воды и натрия по осмотическим причинам или под действием электрохимического потенциала пассивно выходят по параклеточному пути (разд. 3.3). Вода также может попадать в просвет по каналам для воды (аквапорины; разд. 3.4), т. е. трансклеточно.

Коротко

Моторика желудочно-кишечного тракта

Моторику желудочно-кишечного тракта регулируют **медленные волны потенциалов**, исходящих

из пейсмекерных клеток, потенциал действия которых возникает из-за ритмической спонтанной деполяризации. Так возникают волны потенциалов (*slow waves*) с секундным или минутным ритмом.

После приема пищи в пищеварительную (постпрандиальную) фазу возникают типичные виды моторики, необходимые для перемешивания содержимого кишечника:

- локальные кольцевые волны сокращений (**непропульсивная перистальтика**);
- локальные пережатия кишечной трубы в тесно прилегающих друг к другу областях (**ритмические сегментации**);
- **маятникообразные движения** продольной мускулатуры.

Орально-aborальный транспорт осуществляется под воздействием пропульсивной перистальтики.

Межпищеварительные мигрирующие моторные комплексы возникают между приемами пищи и, вероятно, выполняют функцию «генеральной уборки» желудка и кишечника.

Секреция

Для переваривания пищи из слизистых клеток и экзокринных желез выделяются секреты, которые, в зависимости от происхождения, содержат ферменты, муцины, HCl, эмульгаторы и электролиты. Пищеварительные ферменты или их неактивные предшественники выделяются в каналы желез путем экзоцитоза или остаются связанными с мембраной в составе щеточной каемки.

Основной движущей силой для секреции воды в кишечнике и железах является секреция Cl⁻ через каналы на апикальной мембране. Na⁺ пассивно следует за ним по параклеточному пути, вода — по параклеточному и трансклеточному.

Таблица 38.1. Транспорт электролитов как стимул выделения жидкости через эпителий и экзокринные клетки желез пищеварительного тракта

Основной стимул	Транспортер апикальной мембранны	Транспортер базолатеральной мембранны	Локализация (выборка)
Секреция Cl ⁻	Cl ⁻ -канал (тип CaCC; Ca ²⁺ — активированный канал хлора)	Na ⁺ ,K ⁺ ,2Cl ⁻ -симпортер Na ⁺ /H ⁺ -антисимпортер	Клетки железистого мешочка (железы ротовой полости, поджелудочная железа) Обкладочные клетки желудка
	Cl ⁻ -канал (тип CFTR; разд. 4.4)	HCO ₃ ⁻ /Cl ⁻ -антисимпортер Na ⁺ ,K ⁺ ,2Cl ⁻ -симпортер	Основные клетки кишечника
Секреция HCO ₃ ⁻	HCO ₃ ⁻ /Cl ⁻ -антисимпортер, Na ⁺ /H ⁺ -антисимпортер и/или Cl ⁻ -канал (CFTR)	Na ⁺ /H ⁺ -антисимпортер Na ⁺ ,HCO ₃ ⁻ -симпортер	Выходящие каналы слюнных желез ротовой полости и желез поджелудочной железы, поверхностный эпителий желудка, бруннеровы железы, клетки печени, желчный пузырь и желчевыводящие пути, эпителий тонкого и толстого кишечника
	Анионные каналы	Na ⁺ /H ⁺ -антисимпортер	Эпителий тонкого кишечника

Не перечислена первично-активная Na⁺/K⁺-АТФаза базолатеральной мембранны

38.3. Ротовая полость, гортань и пищевод

Жевание, образование пищевого комка и глотательный рефлекс

! В ротовой полости твердая пища в результате жевания и смачивания слюной становится скользкой и проглатывается.

Жевание. При жевании твердая пища разрезается, разрывается и измельчается. Хотя измельчение не является обязательным условием для пищеварения и абсорбции, оно значительно облегчает эти процессы (например, улучшает ферментативное переваривание в результате увеличения площади поверхности). Структуры, принимающие участие в жевательном процессе, включают верхнюю и нижнюю челюсти с зубами, жевательную мускулатуру, язык и щеки, а также дно полости рта и небо.

Ритмические действия в ходе жевательного процесса первично **произвольны**, а затем в значительной степени бессознательны. Механическое раздражение частицами пищи **рефлекторно** регулирует жевательное движение: в стороны, вперед и назад, вверх и вниз. Продолжительность жевательного цикла составляет примерно 0,6–0,8 с. Генерируемая **сила** в области резцов составляет 100–250 Н, в области моляров 300–650 Н с максимальным значением до 1900 Н. Чем больше расстояние между зубами, тем меньше сила при жевании. Эффективность измельчения пищи значительно зависит от состояния зубов.

Образование пищевого комка. Язык и щеки распределяют кусок пищи между жевательными органами. Твердая пища размалывается до частиц размером несколько кубических миллиметров. Стимулированное жевательным процессом **слиноотделение** меняет консистенцию куска пищи (**пищевого комка**) для проглатывания. При жевании в результате высвобождения из пищи летучих компонентов, а также при растворении или образовании суспензии из твердых частиц пищи при помощи слюны происходит восприятие вкуса. Оно рефлекторно дополнительно стимулирует слюноотделение и желудочную секрецию.

Глотательный рефлекс. Пищевой рефлекс возникает под воздействием раздражения губ или слизистой оболочки рта младенца. При смыкании губ и соска материнской груди, а также после прекращения поступления воздуха через нос и трахею происходит опущение дна ротовой полости. Возникающее при этом в ротовой полости низкое давление приводит к всасыванию грудного молока. Наконец, сжимаются челюсти, сдавливая каналы молочной железы. Весь процесс координируется с ритмичным высвобождением воздуха через нос и регулируется нейронами продолговатого мозга.

Слюна

! Слюна смачивает пищевой комок, делая его удобным для глотания, способствует восприятию вкуса, содержит пищеварительные ферменты и антитела, а также защищает зубы от деминерализации.

Слюнные железы. Многочисленных небольших желез, расположенных в слизистой оболочке щек и неба, а также желез языка недостаточно для увлажнения рта. Эту функцию осуществляют три большие парные железы, *glandula parotis* (оклоушная железа), *glandula submandibularis* (подчелюстная железа) и *glandula sublingualis* (подъязычная железа). Они состоят из ацинусов (конечная часть железы) и системы их внутридольковых, междольковых и внедольковых каналов. В соответствии с их гистологическим строением и составом вырабатывающей слюны выделяют **серозные железы**, которые наряду с водой и электролитами выделяют гликопротеины (оклоушная железа) и **смешанные железы**, дополнительно выделяющие богатые углеводами гликопротеины (мукопротеиды, подчелюстная и подъязычная железы).

Секреция слюны. Ежедневно образуется 0,6–1,5 л **слионы**. Она поддерживает высокую влажность ротовой полости и облегчает речь, смачивает пищу, обеспечивая проглатывание, и способствует восприятию вкуса. Она важна для здоровья зубов, которые поражаются кариесом в ее отсутствие. Слюна обладает очищающим, а также антибактериальным и противовирусным действием, так как в ней содержатся **лизоцим**, **лактоферрин**, **насыщенные пролином белки** и **секреторный IgA**. Кроме того, слюна содержит пероксидазу, которая вместе с тиоцианатами (SCN^-) образует эффективную антибактериальную систему. Недостаточное поступление слюны или сухость ротовой полости запускает цепь регуляции водного баланса в организме, вызывая чувство жажды (разд. 30.4).

Регуляция секреции слюны. Слюна секретируется даже в отсутствие пищи: небольшое **базальное выделение** слюны наблюдается постоянно (в покое примерно 0,5 л в день). При контакте слизистой оболочки с пищей или в ответ на вкусовое раздражение секреция слюны рефлекторно увеличивается. Кроме того, даже вид, запах или просто мысли о еде заставляют «течь слюнки» (условный рефлекс, **цефалическая фаза секреции**). При тошноте (дурноте) уровень секреции также рефлекторно увеличивается. Состав слюны определяется различной иннервацией слюнных желез вегетативной нервной системой. **Парасимпатическая нервная система**, действующая через M_3 -рецепторы во всех железах, вызывает значительное повышение секреции невязкой, бедной гликопротеинами слюны одновременно с усилением кровоснабжения железы. Последнее опосредуется

сосудорасширяющим действием ВИП. **Симпатическая нервная система**, напротив, вызывает секрецию небольшого количества вязкой слюны, насыщенной муцинами, K^+ и HCO_3^- , в результате стимуляции подчелюстной железы.

У желез относительный вклад в общую выработку слюны (в покое и при стимуляции) различен:

- подчелюстная железа (70% или 60%);
- околоушная железа (25% или 38%);
- подъязычная железа (5% или 2%).

Электролиты. Слюна на 99% состоит из воды. К важнейшим электролитам слюны относятся Na^+ , K^+ , Cl^- и HCO_3^- . **Первичная слюна**, которая образуется в ацинусах, является изотонической по отношению к плазме крови. В ацинусах Cl^- выделяется через **хлорный канал** (тип CaCC) на апикальной мембране (рис. 38.5). Na^+ и вода выходят пассивно параллельно пассивным путем. Базолатерально расположенная Na^+/K^+ -АТФаза и калиевый канал отвечают за поддержание стабильного электрохимического градиента.

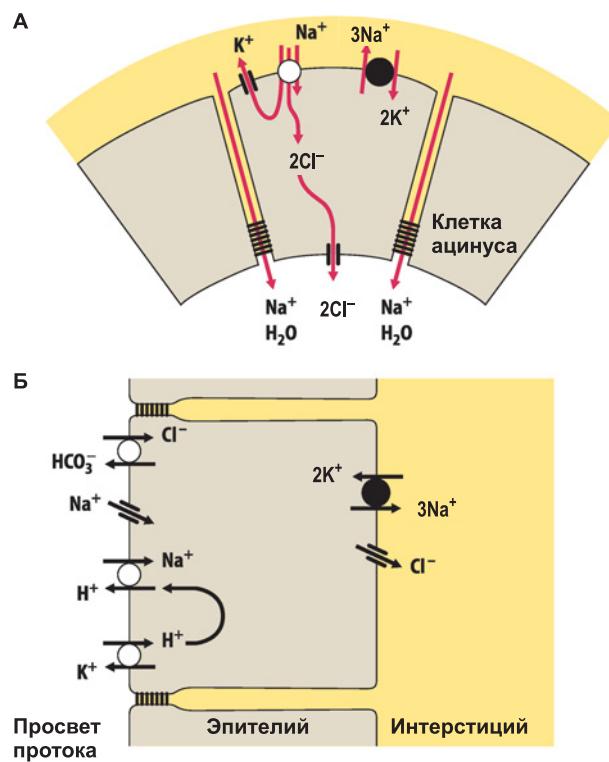


Рис. 38.5. Модель важнейших транспортеров электролитов. А. В клетках секреторных отделов *glandula submandibularis* и *glandula parotis* (образование первичного секрета). Б. В выходящих каналах. В клетках секреторных отделов Cl^- предпочтительно всасывается через $Na^+, K^+, 2Cl^-$ -симпортер, но может усваиваться и через Cl^- / HCO_3^- -антисимпортер, а затем выделяется с помощью апикального канала хлора, стимулируемого Ca^{2+} ; Na^+ и вода пассивно выделяются по параллельному пути. В выходящих каналах Na^+ и Cl^- всасываются из лumen, и выделяется небольшое количество K^+ и HCO_3^- .

В протоках железы с низкой водопроницаемостью Na^+ (альдостеронзависимо) и Cl^- захватываются из просвета, а небольшие количества K^+ и HCO_3^- выделяются, из-за чего слюна становится гипотонической (рис. 38.6).

Электролитный состав слюны изменяется со скоростью секреции: по мере увеличения объема секреции концентрации Na^+ и Cl^- повышаются, тогда как концентрации K^+ и HCO_3^- незначительно уменьшаются (рис. 38.6), поскольку время, отведенное на реабсорбцию Na^+ или выделение K^+ , сокращается при увеличении скорости прохождения или при достижении максимальной емкости транспортной системы. **Значение pH** слюны при секреции в покое колеблется между 6,5 и 6,9, после стимуляции повышается до 7,0–7,2.

Макромолекулы слюны. Слюнные железы выделяют различные макромолекулы: α -амилазу, гликопротеины, муцины, гаптокоррины (разд. 38.4), антибактериальные белки (см. выше), в слюне часто обнаруживаются антигены групп крови и факторы роста, которые объясняют ранозаживляющее ее действие. Функционально важнейшими веществами являются **α -амилаза**, которая преимущественно выделяется околоушной железой, и **муцины** (из подчелюстной и подъязычной слюнных желез). α -Амилаза (**птиалин**) стабильна при pH между 4 и 11 и имеет оптимум действия около 6,7–6,9. Этот фермент обеспечивает переваривание крахмала, расщепляя α -1,4-гликозидные соединения с образованием олигосахаридов (с 6–7 единицами глюкозы).

Патофизиология. Нарушение секреции слюны (например, при приеме определенных антидепрессантов или обладающих антихолинергическим действием препаратов, применяемых при лечении болезни Паркинсона) приводит к **ксеростомии**, сухости ротовой полости с тенденцией к образованию язв и возникновению трудностей при жевании, глотании и речи. Недостаточное выделение HCO_3^-

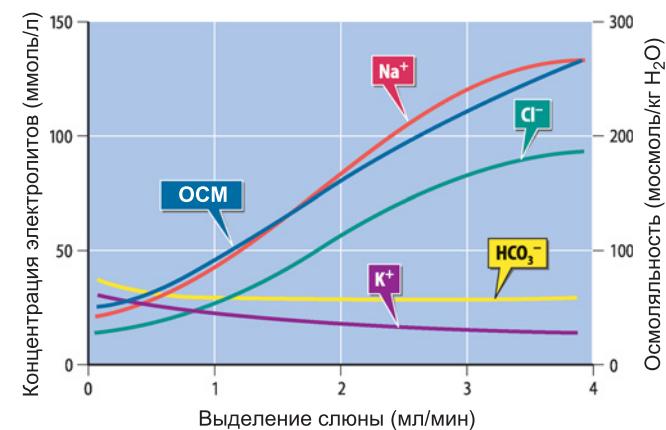


Рис. 38.6. Осмоляльность (OSM) и электролитический состав слюны в виде функции скорости секреции. (По данным: Cook et al in Johnson, 1994)

приводит к снижению рН. При отсутствии бактерицидного действия слюны быстрее размножаются бактерии, которые производят молочную кислоту. Последняя способствует снижению рН. Ионы H^+ деминерализуют зубную эмаль. В результате из-за низкого рН и уменьшенной защитной белковой пленки образуется кариес.

Глотание и прохождение по пищеводу

! Акт глотания разделяется на произвольную ротовую фазу, а также на рефлекторно протекающие глоточную фазу и пищеводную фазу; во время последней пищевой комок под воздействием перистальтических волн движется в желудок.

Ротовая фаза. В первой фазе акта глотания, регулируемой произвольно, кончик языка поднимается, отделяет часть пережеванной пищи во рту и проталкивает его к корню языка и твердому небу под воздействием сокращения дна ротовой полости (рис. 38.7А). Губы и челюсти смыкаются, мягкое небо приподнимается, а передняя часть языка продвигает пищевой комок по направлению к глотке (рис. 38.7Б). Мягкое небо и сокращающиеся небно-гортанные мышцы при этом образуют разделительную стенку между ротовой полостью и носоглоткой и закрывают ее (валик Пассавана).

Глоточная фаза. Когда пища (или слюна) достигла гортани, начинается **непроизвольный рефлекс** (глотательный рефлекс). Афферентные импульсы механорецепторов проходят по языко-глоточному нерву и верхней гортанной ветви блуждающего нерва. Моторные нейроны, которые снабжают гортань, разделены на шесть основных групп. Они исходят из моторных ядер тройничного, лицевого, языко-глоточного, подъязычного нервов, двойного ядра блуждающего нерва и из спинальных сегментов С1–С3. После переключения афферентных импульсов в неопределенной области продолговатого мозга («глотательный центр») весь глотательный процесс протекает уже непроизвольно.

Во время глоточной фазы поток воздуха должен быть перекрыт. Для этого голосовая щель недолго закрывается, и дыхание рефлекторно прерывается. Гортань поднимается и перекрывает дыхательный путь (трахея) и таким образом препятствует попаданию частиц пищи в трахею. Если этот механизм нарушен, происходит попархивание. Мускулатура гортани и языка создает давление 4–10 мм рт. ст., под действием которого проглоченный пищевой комок проскальзывает по надгортаннику в пищевод (рис. 38.7Г), затем верхний сфинктер (верхний сфинктер пищевода; см. ниже) открывается, в чем

также принимают участие нижняя часть мышцы констриктора пищевода (рис. 38.7Д). Во всем рефлекторном процессе второй фазы задействованы 20 мышц, относительно небольшие двигательные единицы которых обеспечивают точность движений.

Пищеводная фаза. В этой третьей фазе пищевой комок проходит через пищевод — мышечную трубку длиной 25–30 см. В состоянии покоя пищевод закрыт как сверху, так и снизу из-за постоянного тонического сокращения сфинктеров,

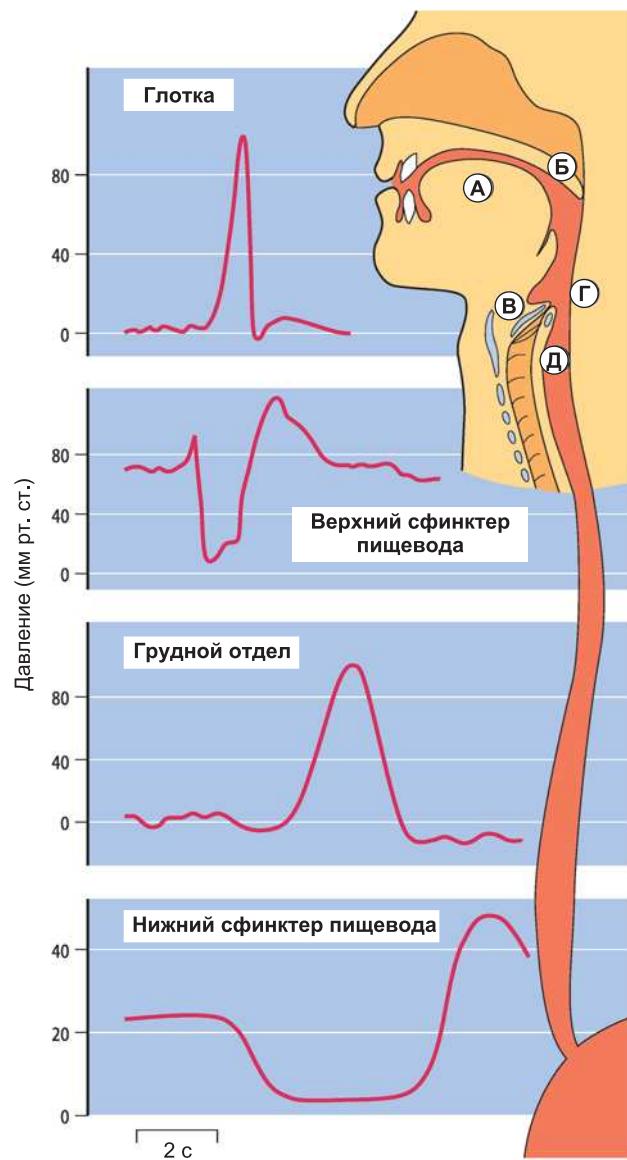


Рис. 38.7. Орофарингальная и эзофагеальная фазы акта глотания. **А.** Прижимание языка к верхнему твердому небу. **Б.** Закрывание носоглотки валиком Пассавана и подъем небной занавески. **В.** Подъем гортани и огибание надгортанника над входом в дыхательные пути. **Г.** Перистальтика мускулатуры гортани. **Д.** Рефлекторное открывание верхнего сфинктера пищевода. Изменения давления при глотании для гортани, верхнего сфинктера пищевода, грудных отделов и нижнего сфинктера пищевода представлены в виде графиков

верхнего и нижнего сфинктера пищевода. Верхняя треть пищевода представлена поперечно-полосатыми мышцами, иннервированными соматическими нервами, нижняя треть образована гладкой мускулатурой с вегетативной иннервацией, в основном от блуждающего нерва.

Верхний сфинктер пищевода представляет собой область длиной 2–4 см с высоким тонусом поперечно-полосатой мускулатуры. Этот сфинктер при сокращении создает давление 50–100 мм рт. ст. и препятствует постоянному проникновению воздуха. Мышечный тонус верхнего сфинктера на некоторое время (1–2 с) снижается во время глотания (рис. 38.7).

Прохождение через пищевод. При вертикальном положении тела жидкости достигают желудка всего за 1 с, поскольку при открытых сфинктерах для транспорта достаточно быстрого сокращения dna ротовой полости (быстрый глоток без перистальтики).

Транспорт твердых частиц, напротив, требует перистальтических сокращений мускулатуры пищевода:

- **первичной перистальтикой** называется двигательный процесс, регулируемый преимущественно блуждающим нервом, который является продолжением вызванного акта глотания (рис. 38.7);
- **вторичная перистальтика** возникает в ответ на афферентные импульсы самого пищевода (например, в результате локального механического раздражения). Она не спровоцирована глотанием, а вызвана остатками пищи, которые не достигли желудка при первичной перистальтике. Вторичная перистальтика координируется энтеральной нервной системой.

Перистальтическая волна в пищеводе охватывает участок сокращения длиной 2–4 см, преодолевая его со скоростью 2–4 см/с в дистальном направлении, и достигает нижнего сфинктера пищевода примерно через 9 с (рис. 38.7). **Скорость прохождения** в основном зависит от консистенции пищевого комка и положения тела в пространстве. В вертикальном положении кашеобразное содержимое достигает желудка через 5 с, а твердые частицы — через 9–10 с. Давление перистальтической волны повышается к дистальным отделам: от отрицательного давления в покое (от –5 до –8 см водн. ст.) до положительного давления (30–130 мм рт. ст.) в нижнем пищеводе. **Амплитуда давления** увеличивается в зависимости от величины пищевого комка. Нижний сфинктер пищевода открывается на 5–8 с, прежде чем пища проникнет в желудок, и после этого снова закрывается. После короткой фазы повышенного давления он снова приходит в нормальное состояние, когда пища уже прошла в желудок. **Расслабление нижнего сфинктера пищевода** осуществляется рефлекторно под влиянием

НАНХ-нейронов (разд. 38.1) блуждающего нерва, в качестве нейромедиаторов выступают оксид азота (NO) и/или ВИП.

Нижний сфинктер пищевода и рефлюкс. Тонус нижнего сфинктера пищевода в покое составляет 15–30 мм рт. ст. Это предотвращает **отток** (рефлюкс) кислого содержимого желудка в пищевод. Тонус нижнего сфинктера пищевода зависит от нескольких факторов. Он повышается при увеличении внутрибрюшного давления (например, при активации брюшного пресса), при слегка щелочном pH желудка и приеме пищи, богатой белком. Различные компоненты пищи или возбуждающие средства его снижают, например жиры, шоколад, мягкое масло, алкоголь, кофе и никотин. Гастроинтестинальные гормоны и пептиды также оказывают влияние на тонус нижнего сфинктера пищевода. Гастрин, мотилин и вещество Р повышают давление сфинктера, тогда как ХЦК, глюкагон, ГИП, ВИП, а также прогестерон приводят к его снижению. Последнее объясняет возникновение изжоги из-за рефлюкса кислого содержимого желудка в пищевод во время поздней беременности из-за высокой концентрации прогестерона в крови.

38.1. Дисфагия

Патология. Дисфагия, или расстройство глотания, на начальной стадии происходит только при употреблении твердой пищи, на более поздних стадиях нарушается проглатывание даже жидкой пищи.

Причины. Причинами, как правило, служат нервно-мышечные расстройства (например, ахалазия). Механическая обструкция пищевода может быть результатом рубцов, опухолей или сжатия снаружи. При ахалазии нарушается нормальная подвижность пищевода и функция сфинктера. Перистальтика в нижней части пищевода не согласована, и открывания нижнего сфинктера пищевода во время глотания не происходит. Пища накапливается в пищеводе, что приводит к его расширению (мегаэзофагус). Ахалазия часто ведет к разрушению ВИП-ergicических нейронов в сплетении Ауэрбаха. Расстройство, известное как болезнь Чагаса в Южной Америке, вызывается трипаносомной инфекцией, тогда как в Европе причина повреждений не полностью понятна.

■ ■ ■ При **отрыжке** (удалении проглоченного воздуха и CO₂ из желудка) или при сильном растяжении стенки желудка может возникнуть физиологический рефлюкс, из-за регулируемого блуждающим нервом открывания сфинктера (продолжительностью около 30 с). Восстановление нормальной (нейтральной) кислотности в пищеводе после спорадического рефлюкса кислого желудочного сока обеспечивается двумя способами. Вторичная перистальтика способствует транспорту большей части рефлюкса обратно в желудок (**клиренс объема**); из-за небольших остатков кислого желудочного сока pH остается кислым, но при последующем проглатывании слюны он нейтрализуется (**pH-клиренс**).

Изжога является одной из наиболее распространенных жалоб населения. Частой причиной является рефлюкс кислоты из желудка в пищевод, вызванный определенными продуктами питания (например, дрожжевым тестом или острыми жирными блюдами) и напитками (например, красным и белым винами).

Методы исследования. К важнейшим методам определения расстройства моторики пищевода у человека относятся рентгенологические контрастные фотографии и другие методы визуализации, измерение давления (манометрия) с помощью катетеров, эндоскопия и продолжительное измерение кислотности с помощью pH-чувствительного зонда, применяемое для определения рефлюкса в нижней трети пищевода.

38.2. Рефлюксная болезнь

Причины и симптомы. При длительном патологическом рефлюксе кислого содержимого желудка в пищевод слизистая оболочка последнего может быть повреждена и развивается воспаление (рефлюкс-эзофагит). Результатирующие неупорядоченные интенсивные сокращения пищевода (третичные сокращения) могут вызывать сильную жгучую загрудинную боль и приводить к развитию клинической картины диффузного спазма пищевода, которую иногда сложно отличить от стенокардии при ишемической болезни сердца.

Последствия. В результате длительной рефлюксной болезни происходит трансформация плоского эпителия в нижней части пищевода в менее устойчивый столбчатый эпителий (пищевод Барретта), что связано с повышенным риском развития рака.

Коротко

Ротовая полость

В процессе **жевания** твердая пища измельчается в ротовой полости, а при смачивании слюной облегчается проглатывание пищевого комка. К компонентам **слюны**, которая продуцируется со скоростью примерно 1 л в день, относятся в том числе электролиты, муцины и α -амилаза.

Образующаяся в ацинусах **первичная слюна** обладает таким же электролитическим составом, как и плазма крови. Во время прохождения по протокам желез Na^+ и Cl^- удаляются (реабсорбция), а K^+ и HCO_3^- , наоборот, выделяются в небольших количествах, в итоге слюна становится гипотонической и щелочной.

Регуляция секреции слюны осуществляется рефлекторно прежде всего в результате активации парасимпатической системы.

Гортань и пищевод

Глотание пищевого комка сопровождается произвольным движением языка, которое проталкивает пищевой комок в глотку (**ротовая фаза**). Когда

пища достигает гортани, начинается непроизвольный рефлекторный процесс (**глоточная фаза**). Функция пищевода заключается в транспорте пищевого комка из гортани в желудок (**пищеводная фаза**). Акт глотания вызывает кратковременное расслабление верхнего сфинктера пищевода, за которым следует перистальтическая волна и временное расслабление нижнего сфинктера пищевода. Тонус нижнего сфинктера предотвращает отток (рефлюкс) содержимого желудка в пищевод.

38.4. Желудок

Моторика желудка

! В желудке проглашенная пища временно накапливается, измельчается и гомогенизируется; через 1–6 ч осуществляется порционное удаление пищевой кашицы (химуса) в двенадцатiperстную кишку.

Резервуарная функция. В проксимальных отделах желудка (дно и верхняя часть тела) не наблюдается ни автоматии, ни перистальтических волн. В этой области напряжение стенки создается холинергическими нейронами блуждающего нерва, регулирующего тонус в соответствии с наполнением. Этого достаточно, чтобы транспортировать жидкость в двенадцатiperстную кишку при открытом привратнике желудка.

Уже во время акта глотания, прежде чем пища попадает в желудок, внутреннее давление в желудке понижается из-за расслабления мышц стенки. Такая реакция, называемая **рецептивной релаксацией**, объясняется **ваговагальным рефлексом**. Афференты передают сигнал от рецепторов растяжения в глотке и пищеводе, а эфференты действуют на тормозящие НАНХ-нейроны (разд. 20.4) путем выделения нейромедиаторов NO или ВИП. Если потребление пищи приводит к возбуждению рецепторов растяжения желудка, также происходит дополнительное расслабление мускулатуры желудка. Такой процесс, называемый **адаптивной релаксацией** (или **аккомодацией**), основывается на локальном рефлексе. Оба механизма, даже при обильном потреблении пищи, допускают наполнение желудка до 1 л, не повышая при этом внутреннее давление, и предотвращают ускоренное опорожнение.

Растяжимость проксимальных отделов желудка регулируется **блуждающим нервом**. Межмышечное нервное сплетение и гормоны желудочно-кишечного тракта также участвуют в регуляции: гастрин, ХЦК, секретин, ГИП и глюкагон вызывают расслабление мышц желудка, а мотилин, напротив, усиливает тонус (см. Приложение, табл. А8).

Наполнение желудка. После приема твердой пищи содержимое желудка начинает расслаиваться. Частицы пищи, проглоченные последними, дольше всех находятся на малой кривизне в области привратника желудка. Мышечный тонус в проксимальных отделах желудка медленно продвигает содержимое желудка в нижние отделы пищеварительного тракта. Выпивая **жидкость** стекает по внутренней стенке в дистальные отделы.

38.3. Рвота

Контроль. Рвота (*vomitus*) представляет собой комплексный защитный рефлекс, который находится под контролем диффузных нейронных сетей (центра рвоты) в ядре одиночного пути и хемочувствительного участка *area postrema*, не защищенного гематоэнцефалическим барьером. В последнем наблюдается высокая плотность рецепторов серотонина (5-HT₃) и дофамина (D₂).

Симптомы. Рвота сопровождается вегетативными симптомами (тошнотой, бледностью, пото- и слюноотделением, гипотонией и тахикардией). Она начинается с глубокого вдоха с последующим закрыванием голосовой щели и носоглотки. Затем происходит расслабление мышц живота и сфинктера пищевода; диафрагма и брюшные мышцы в результате резко сокращаются. Последнее приводит к увеличению внутрибрюшного давления и частичному ретроградному опорожнению желудка. Из-за повышения тонуса двенадцатиперстной кишки и верхней части тощей кишки желчь и содержимое двенадцатиперстной кишки могут перемещаться в желудок при расслаблении привратника и также вызывать рвоту.

Причины. Рвота может быть вызвана различными причинами:

- механическим раздражением ротовой полости;
- механическим и химическим раздражением желудка и кишечника;
- воспалением в брюшной полости, сильными болями (колики, инфаркт миокарда);
- изменениями гормонального фона во время беременности;
- метаболическими синдромами (например, непрерывным ацидозом при сахарном диабете);
- двигательными расстройствами и невесомостью в космосе;
- внутричерепным давлением;
- некоторыми медикаментами (например, апоморфином, наперстянкой, дофаминовыми агонистами, цитостатикой);
- интоксикацией (например, алкогольным или пищевым отравлением);
- психологическими воздействиями (например, неприятным запахом, видом или запахом разложения).

Хроническая рвота приводит к потере ионов H^+ , K^+ , Cl^- , а также воды, за которой следуют гиповолемия и непрерывный алкалоз.

Перемешивание и гомогенизация. В верхней трети тела, на большой кривизне желудка расположены **пейсмекерные клетки** с медленными волнами потенциалов с периодом около 20 с (*slow waves*; разд. 38.2, **рис. 38.8**), амплитуда которых зависит от степени растяжения стенки желудка. Если мембранный потенциал достигает порогового значения при увеличении наполнения желудка, Ca^{2+} входит в клетки и обеспечивает генерацию спайков, вызывающую **перистальтические сокращения** в теле желудка.

Сильные кольцевые **перистальтические волны** частотой примерно 3 в минуту распространяются по направлению к привратнику и проталкивают содержимое к выходу из желудка. Когда волна сокращения, ускоряющаяся и усиливающаяся по мере приближения к дистальным отделам, подходит к средней части антравального отдела, расслабленный до этого привратник закрывается. Таким образом, продвинутое содержимое с силой снова вталкивается в желудок (**ретропульсия**). При этом твердые частицы пищи перетираются и раздавливаются, размалываются (гомогенизируются) и интенсивно перемешиваются (антравальная мельница). Во время этого процесса жиры механически эмульгируются. Под влиянием блуждающего нерва происходит значительное усиление моторики, опосредованное возбуждающими нейронами межмышечного нервного

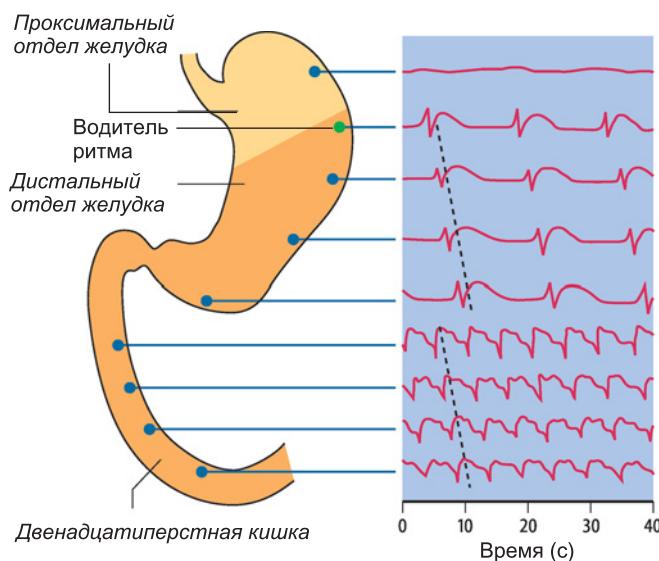


Рис. 38.8. Волны потенциалов (*slow waves*) в желудке и двенадцатиперстной кише. Проксимальный отдел находится в сокращенном напряженном состоянии при отсутствии волн потенциалов. Из области лидирующих клеток медленные волны проходят вниз с частотой 3 волны в минуту, а оттуда продвигаются в дистальные отделы. В двенадцатиперстной кише медленные волны обладают частотой, равной примерно 12 волн в минуту, тоже двигаясь к дистальным отделам. Фазовые сокращения начинаются, когда волны потенциалов вызывают потенциалы действия. (По данным: Schiller in Sleizerger и Fordtran, 1993)

сплетения. Гастрин и мотилин также стимулируют моторику, тогда как ГИП и глюкагоноподобный пептид-1 угнетают ее.

Опорожнение желудка. Из-за низкого тонуса привратника высвобождение жидкости из желудка в первую очередь зависит от разницы давлений между проксимальным отделом кишечника и двенадцатиперстной кишкой. **Эвакуация твердых частиц пищи** в основном регулируется сопротивлением привратника и соответственно размером частиц. Жидкости быстро покидают желудок (например, выпитая натощак вода выводится из желудка с временем полувыхода 10–20 мин), твердые частицы выходят только тогда, когда они измельчаются до размера меньше 2 мм. До 90% покидающих желудок частиц имеет размер 0,25 мм и меньше.

Регуляция опорожнения желудка. Опорожнение желудка происходит рефлекторно под влиянием блуждающего нерва. В ходе опорожнения наблюдается синхронное расслабление мускулатуры привратника при достижении перистальтическими волнами антравального отдела. Однако время эвакуации содержимого зависит от множества факторов. **Гормоны желудочно-кишечного тракта** также принимают участие в регуляции эвакуации, хотя их роль не до конца ясна. Мотилин понижает тонус привратника, а ХЦК, секретин, ГИП и гастрин повышают. Определяющим фактором скорости опорожнения являются **объем наполнения и температура содержимого желудка**.

Скорость опорожнения дополнительно регулируется **хеморецепторами**, расположенными в тонком кишечнике. Кислое содержимое удаляется медленнее, чем нейтральное, гиперосмолярное и холодное медленнее, чем гипосмолярное или теплое. Жиры (особенно с длинноцепочечными жирными кислотами с оптимальным содержанием до 14 атомов С) выделяются медленнее, чем продукты распада белка (за исключением триптофана, антагониста рецептора ХЦК, обладающего угнетающим моторику действием), белковые продукты распада, в свою очередь, выделяются медленнее, чем углеводы. Таким образом, в зависимости от состава пищи продолжительность переваривания пищи в желудке составляет от 1 до 6 ч. Соответствующее время для изотонических растворов электролитов равно 0,5–1 ч, для питательных жидкостей 1 ч, для риса 2 ч, а для хлеба или картофеля 2–3 ч. Замедление опорожнения желудка, регулируемое хеморецепторами двенадцатиперстной кишки прежде всего опосредуют секретин и ХЦК.

Однако крупные твердые частицы пищи не могут выходить из желудка во время этой фазы эвакуации. Такие частицы удаляются с помощью межпищеварительного мигрирующего моторного комплекса (разд. 38.2) во время перерыва между приемами пищи. В его III фазе происходят сильные сокращения антравального отдела желудка, в ре-

зультате чего крупные непереваренные частицы пищи (вместе с желудочным соком) проходят через привратник в двенадцатиперстную кишку.

Распространенными причинами **медленного опорожнения желудка** являются стенозы привратника (из-за рубцов, опухоли) и диабетическая нейропатия с функциональными нарушениями или недостатком функции блуждающего нерва. В последнем случае симптомы сходны с нарушением моторики, наблюдавшимся при рассечении блуждающего нерва (оперативная vagotomy). В результате частичной или полной резекции желудка (гастрэктомии) происходит **ускоренное опорожнение желудка** («обвальное опорожнение»). Системные последствия включают в себя мальабсорбцию, диарею и потерю веса.

38.4. Демпинг-синдром

Особые последствия слишком быстрого опорожнения желудка после его полного или частичного удаления в совокупности называют демпинг-синдромом. Существует две его формы:

- Быстрый (20–60 мин), происходящий после приема пищи ранний демпинг связан с быстрым, неконтролируемым опорожнением содержимого желудка в тощую кишку, что перегружает ее и лишает кровь большого количества жидкости из-за гиперосмолярности целлюлозы пищи. Вследствие гиповолемии наблюдается снижение артериального давления, тахикардия, повышенное потоотделение, головокружение, слабость. Перенапряжение кишечника вызывает тошноту, рвоту, боль.
- Поздний демпинг, наблюдаемый только через 1,5–3 ч после приема пищи, особенно после употребления большого количества углеводов, характеризуется симптомами гипогликемии (слабость, потливость, тревожность, трепет, сильное чувство голода). Это связано с избыточной секрецией инсулина из-за быстрой абсорбции сахара, что вызывает реактивную гипергликемию.

Секреция желудочного сока

!
Слизистая оболочка желудка ежедневно выделяет 2–3 л желудочного сока, основными компонентами которого являются соляная кислота, внутренний фактор (фактор Кастла), пепсиноген, муцины и бикарбонат.

Слизистая оболочка желудка. Желудок покрыт слизистой оболочкой из призматического однослойного эпителия:

- железистые клетки, расположенные в пилорическом и кардиальном отделах, а также **добавочные клетки** трубчатых желез в дне и теле желудка, по всей видимости, выделяют только слизь (муцины);

- **поверхностный эпителий** образует слизь и выделяет бикарбонат, а также Cl^- (через CFTR-каналы);
- **обкладочные клетки (pariетальные клетки),** расположенные в средних отделах желез дна и тела желудка выделяют HCl , а также внутренний фактор;
- **основные клетки,** локализованные в базальных частях желез дна и тела желудка, выделяют пепсиноген;
- эпителий антравального отдела желудка содержит **G-клетки** (секреция гастрина) и **D-клетки** (выработка соматостатина).

Слизистая оболочка желудка имеет низкую способность к абсорбции; она ограничивается в основном жирорастворимыми веществами, например этиловым спиртом, который способен быстро и в больших количествах всасываться в желудке.

Секреция бикарбоната и муцинов в желудке происходит постоянно. Выделение HCl и пепсина, наоборот, регулируется вместе с пищеварением. В **состоянии насыщения** (межпищеварительная фаза) выделяются только небольшие количества (45–70 мл/ч) вязкого нейтрального или слегка щелочного секрета, при приеме пищи, наоборот, происходит образование кислого ($\text{pH} = 0,8\text{--}1,5$), почти изотонического секрета, насыщенного ферментами.

Секреция HCl . Обкладочные клетки (париетальные клетки) имеют уникальную способность вырабатывать HCl в высокой концентрации (до 150 ммоль/л), причем концентрация H^+ примерно в 10^6 раз больше, чем в крови. Они имеют тубуловезикулярный аппарат, мембрана которого содержит H^+/K^+ -АТФазу, транспортирующую протоны (протоновая помпа), а также внутриклеточные каналы, открывающиеся на апикальной части клетки, обращенной к просвету желудка. В этих клетках находятся многочисленные крупные митохондрии, вырабатывающие АТФ. После стимуляции в течение 10 мин в клетке начинаются значительные морфологические изменения: тубуллярные везикулы в цитоплазме, находящиеся в состоянии покоя, сливаются с мембраной секреторных каналцев, в результате протонные помпы и ионные каналы встраиваются в мембрану канала. Во время спокойного переваривания пищи протонные помпы возвращаются в тубуллярные везикулы.

АТФ является источником энергии, необходимым для **активного транспорта протонов** из обкладочных клеток в желудочный сок ($3 \cdot 10^6 \text{ H}^+$ -ионов/с). В результате действия **H^+/K^+ -АТФазы** H^+ в равном соотношении заменяется на K^+ (рис. 38.9). H^+ выделяется при реакции диссоциации углекислоты, при этом образуется эквивалентное количество HCO_3^- . HCO_3^- выходит в межклеточную жидкость в обмен на Cl^- по градиенту концентрации.

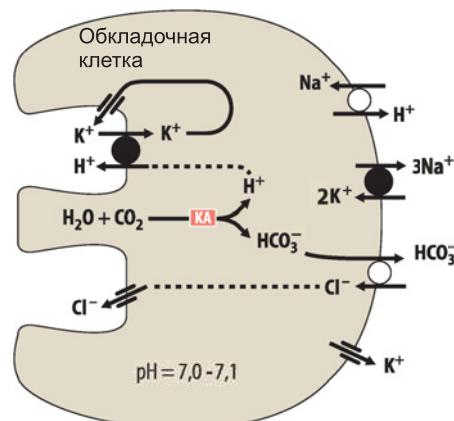


Рис. 38.9. Секреция HCl через обкладочные клетки. Ионы H^+ выкачиваются во внутриклеточные каналы в результате активности H^+/K^+ -АТФазы. Вместе с протонами по апикальным каналам в лumen выделяются Cl^- и K^+

В момент наибольшей интенсивности этого процесса происходит «зашелачивание» венозной крови желудка. Вместе с ионами H^+ по каналам выделяются ионы Cl^- и K^+ . Вслед за транспортируемыми ионами следует осмотически обусловленный поток воды. Соляная кислота желудочного сока активирует пепсиноген, убивает микроорганизмы, высвобождает железо, кальций и витамин B_{12} из белков пищи и денатурирует сами белки, облегчая их дальнейшее расщепление протеазами.

■ Na^+/K^+ -АТФаза и Na^+/H^+ -обменник, расположенный в базолатеральной мембране обкладочной клетки, отвечает за поддержание ионного гомеостаза цитозоля. Производные бензimidазола могут ингибиовать H^+/K^+ -АТФазу, следовательно, и секрецию HCl . Поэтому блокатор протонной помпы **омепразол** ингибирует образование кислоты и применяется при лечении язвы желудка.

Секреция внутреннего фактора. Внутренний фактор, гликопротеин молекулярной массой около 48 кДа, также выделяется обкладочными клетками. Вместе с протеинами слюны, связывающими витамин B_{12} , **гаптокорринами** (R-протеинами; гликопротеинами молекулярной массой около 65 кДа), он отвечает за **абсорбцию витамина B_{12}** (разд. 38.9). Свободный витамин B_{12} соединяется с гаптокоррином и образует устойчивый к желудочному соку комплекс. Это соединение, а также комплексы витамина B_{12} с белками пищи расщепляются ферментами поджелудочной железы в верхнем отделе тонкого кишечника. Высвобождающийся витамин B_{12} связывается с устойчивым к трипсину внутренним фактором. Этот комплекс не подвергается протеолизу и абсорбции в верхнем отделе тонкого кишечника и в итоге всасывается в подвздошной кишке путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Оттуда витамин B_{12} , связанный с транспортным протеином транскобаламином II, попадает в воротную

вену, частично накапливается в печени или транспортируется по кровотоку дальше (рис. 38.23).

Секреция пепсиногенов. Основные клетки желудка выделяют смесь предшественников протеаз, **пепсиногены**. Секреция пепсиногенов стимулируется блуждающим нервом через М₃-холинорецепторы, а также холецистокинином и секретином. Предшественников восьми различных изоферментов (эндопептидаз) можно определить с помощью метода электрофореза.

Под воздействием соляной кислоты желудка от пепсиногенов отцепляется блокирующий олигопептид, в результате чего они превращаются в активные ферменты, расщепляющие белки, называемые пепсинами. Этот процесс продолжается за счет автокатализа. Оптимум рН для работы пепсинов находится в промежутке между 1,8 и 3,5; в щелочной среде они необратимо повреждаются.

Соляная кислота и пепсиногены по тонким каналам проникают из апикальной клеточной мембраны в слизистый слой (5 мкм), а затем в просвет желудка. Другим продуктом секреции является устойчивая к кислоте **триацилглицероллипаза**. У взрослого человека она играет незначительную роль в переваривании жиров, но у младенца она обеспечивает гидролиз молочного жира.

Секреция слизи и бикарбоната. В поверхностных клетках, добавочных клетках как в кардиальных, так и в пилорических железах вырабатывается **слизь (муцины)**, которая покрывает весь желудок слоем вязкого геля толщиной до 0,5 мм. Он защищает слизистую оболочку от механических и химических повреждений. Слизистый слой должен постоянно обновляться, так как он подвергается негативным механическим и ферментативным воздействиям. Основными компонентами слизи являются различные гликопротеины, насыщенные углеводами (муцины), в том числе с молекулярной массой до 2000 кДа. Существуют индивидуальные генетические различия в терминальных последовательностях моносахаридов, иммунологически сходных с антигенами системы группы крови АВ0.

Наряду со слизью из поверхностного эпителия выделяется **бикарбонат**, всасывается через Na⁺,2HCO₃⁻-симпортер на базолатеральной мембране, а выделяется через апикальную мембрану по HCO₃⁻-каналу.

Бикарбонат вместе со слизью осуществляет важную **функцию защиты** желудка от агрессивного желудочного сока. Выделенный HCO₃⁻ образует нестабильный слой на эпителии желудка, где нейтрализует соляную кислоту, обеспечивая градиент рН от 7 на поверхности эпителиальных клеток до 2 в просвете желудка. Таким образом, низкий рН, создаваемый желудочным соком, не действует на эпителий. Кроме того, бикарбонат, выделяемый из обкладочных клеток в кровь во время фазы секреции (рис. 38.9), попадает на поверхность по вер-

тикальным капиллярам слизистой. Кровоток в этих капиллярах в основном регулируется **простагландином E₂** (PGE₂), который вместе с бикарбонатом осуществляет важную защитную функцию слизистой оболочки желудка. PGE₂ также стимулирует секрецию HCO₃⁻ и муцина.

Слизистый барьер. К **защитным механизмам** слизистого барьера наряду со слизистой оболочкой, содержащей бикарбонат, относится целостность мембран всех поверхностных клеток. Она обеспечивается адекватным кровоснабжением слизистой оболочки, нормальным действием PGE₂, межклеточными контактами и способностью эпителия к регенерации.

К **агрессивным факторам**, ослабляющим защиту слизистой оболочки желудка от пепсинов, вырабатываемых железами, и HCl («нарушителям барьера») относят следующие: биологические дегренты (желчная кислота и лизолецитин желчи), глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты, например ацетилсалцилловую кислоту (блокатор синтеза простагландинов, а также секреции слизи и HCO₃⁻), алкогольное отравление (нарушение эпителия), курение и стресс (недостаток кровоснабжения слизистой оболочки), а также инфицирование *Helicobacter pylori*.

■ ■ ■ **Электролиты желудочного сока.** Состав электролитов в желудочном соке зависит от скорости его секреции. Обкладочные клетки выделяют H⁺, Cl⁻ и K⁺ после стимуляции, слизистые клетки постоянно выделяют Na⁺, K⁺ и HCO₃⁻. По мере увеличения скорости секреции сока увеличивается доля секреции обкладочных клеток, а доля секреции поверхностных клеток и, следовательно, концентрация Na⁺ уменьшается; HCO₃⁻ полностью исчезает, так как реагирует с H⁺ в желудочном соке, распадаясь на CO₂ и H₂O.

Регуляция секреции желудочного сока

! Во время приема пищи секреция желудочного сока регулируется нервной системой и гормонами; различают цефалическую, желудочную и кишечную фазы секреции.

В **голодном состоянии** (межпищеварительная фаза) слизистая оболочка желудка выделяет только 10–15% от максимального объема сока при стимуляции. После рассечения блуждающего нерва (ваготомия) и удаления антравального отдела желудка (локализация G-клеток) базальная секреция останавливается, следовательно, базальная секреция желудочного сока обеспечивается тонической активностью блуждающего нерва. **Прием пищи** служит адекватным раздражителем, необходимым для стимуляции секреции желудочного сока. Его эффект появляется непосредственно перед приемом пищи и продолжается после окончания еды. Выделяют цефалическую, желудочную и кишечную фазы (рис. 38.10), которые различаются по времени начала.

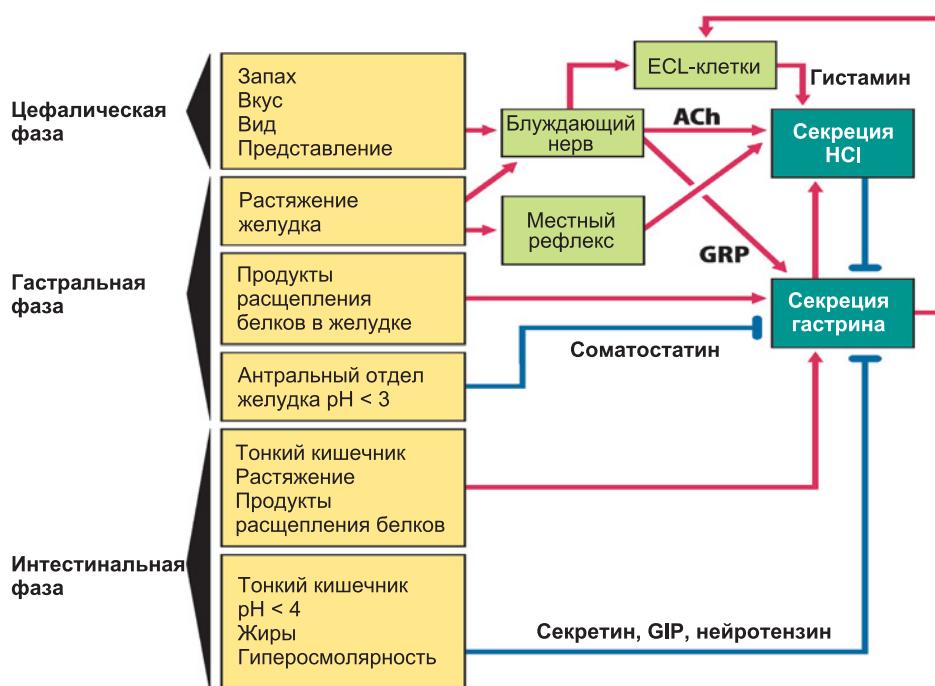


Рис. 38.10. Схематичное изображение стимулирующих и угнетающих механизмов, принимающих участие в секреции HCl. ACh — ацетилхолин; ECL-клетки — энтерохромоаффинные клетки; GRP — гастринвысвобождающие пептиды; ГИП — гастрические ингибиторные пептиды; угнетающее воздействие (показано синим), стимулирующие механизмы (показано красным)

Цефалическая фаза. Эта фаза возникает при виде, запахе пищи и, конечно, из-за ее вкуса. Однако секрецию желудочного сока также стимулируют ожидание еды и даже мысли о ней. Русский физиолог И. П. Павлов (нобелевский лауреат 1904 г.) использовал эту реакцию, чтобы доказать классическое обусловливание в качестве способа обучения (разд. 10.1). Секреция во время цефалической фазы регулируется центральной нервной системой и начинается через 5–10 мин после стимуляции. Нервные импульсы, исходящие из разных структур ЦНС, отправляются к желудку по блуждающему нерву. Ваготомия нарушает цефалическую fazу. Принято считать, что секрецию прежде всего вызывает гастрин, выделяемый в ответ на импульсы от **блуждающего нерва**, поскольку денервация антрального отдела желудка предотвращает секрецию. Цефалическая фаза приводит к выделению 40–45% от максимального объема секрета.

■ ■ ■ **Эмоции** также оказывают влияние на секрецию желудочного сока: боль, страх и грусть могут подавлять секрецию, агрессия, злость, ярость и стресс (опосредуемый глюкокортикоидами), напротив, действуют возбуждающие. **Гипогликемические состояния** (концентрация глюкозы в крови < 45 мг/дл) также стимулируют секрецию сока.

Желудочная фаза. Эта фаза возникает при растяжении желудка вследствие приема пищи и при химическом воздействии некоторых ее компонентов. **Стимуляция растяжением** преимуще-

ственno («надрегионально») **рефлекторная**, импульсы проходят через афференты или эфференты блуждающего нерва, а также по коротким внутристеночным рефлекторным путям энтеральной нервной системы («локально»).

Химические раздражители преимущественно оказывают влияние путем выделения гастрина из G-клеток антрального отдела желудка. Химическими стимуляторами желудочной фазы в первую очередь являются продукты расщепления белков, например пептиды различной длины, аминокислоты, особенно фенилаланин и триптофан, ионы кальция (активируют хлорные каналы обкладочных клеток), алкоголь (эффект аперитива), кофе (кофеин и/или аналогичные вещества), горькие вещества корня горечавки и эфирные масла тмина. Желудочная фаза обеспечивает 50–55% от максимальной секреции сока у человека. При pH ниже 3 в антральном отделе желудка из-за высокой активности соматостатина подавляется выброс гастрина (параакринная регуляция), следовательно, и выделение HCl и пепсиногенов (**отрицательная обратная связь**).

38.5. Лептическая язва

Причины. Приблизительно каждый десятый человек в течение жизни страдает язвой, т. е. ограниченным дефектом стенки желудочно-кишечного тракта, который влияет на более глубокие слои

стенки. Пептические язвы чаще всего встречаются в проксимальной части двенадцатиперстной кишки (язва двенадцатиперстной кишки) или дистальной части желудка (язва желудка). В целом дисбаланс между защитными и агрессивными факторами в пользу «отключения барьера» приводит к образованию язв. Поэтому старый постулат «нет кислоты — нет язвы» остается актуальным и сегодня. Наряду с кислотой существенную роль играет пепсин, поскольку совместное действие двух этих факторов оказывает значительно более ультцерогенный эффект, нежели действие одной кислоты. Однако наиболее важной причиной образования язв является бактерия *Helicobacter pylori*. Она обнаруживается более чем у 95% пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки и приблизительно в 80% случаев язвы желудка. *Helicobacter pylori* выживает в кислой среде желудка, потому что, с одной стороны, расщепляет мочевину до NH_3 и CO_2 с помощью фермента уреазы, тем самым нейтрализуя соляную кислоту в непосредственной близости от себя, а с другой стороны, она обитает в почти физиологическом диапазоне рН между слоем слизи и поверхностью эпителия. *Helicobacter pylori* вызывает (через образование NH_4^+) воспаление слизистой (гастрит) в антравальном отделе желудка. Последнее, вероятно, приводит к активации G-клеток и ингибированию активности D-клеток воспалительными клетками и цитокинами (IL-1, IL-8, ФНО α). В результате повышенная продукция гастрэна (гипергастринемия) приводит к увеличению секреции HCl и пепсина, что ведет к перегрузке защитных механизмов слизистой оболочки.

Терапия. При язве желудка и двенадцатиперстной кишки используют следующие препараты:

- блокаторы H^+/K^+ -АТФазы (например, омепразол, пантопразол);
- блокаторы H_2 -рецепторов (например, циметидин, раметидин);
- антибиотики против *Helicobacter pylori*;
- нейтрализующие кислоту антациды (например, гидроксид алюминия);
- блокаторы M3-холинорецепторов (например, пирензепин);
- производные простагландина E_2 (например, мизопростол).

Кишечная фаза. Растяжение стенок тонкого кишечника, а также увеличение содержания белка и продуктов его распада стимулируют секрецию желудочного сока, скорее всего, за счет гуморальных (еще не идентифицированных) факторов. Желудочная секреция в кишечную fazу составляет совсем небольшую часть (примерно 5%) от максимального выделения желудочного сока.

При регуляции секреции желудочного сока в эту fazу наряду со стимуляцией важную роль играет торможение. Если в двенадцатиперстную кишку проникает кислый ($\text{pH} > 4$), жироодержа-

щий (жирные кислоты с более чем 10 атомами С) или гиперосмолярный химус, в ответ происходит выделение секретина, который угнетает секрецию HCl и предотвращает дальнейшее попадание кислоты в кишечник, стимулируя при этом секрецию пепсиногенов. В случае, если содержимое кишечника содержит большое количество жиров, секреция кислоты дополнитель но угнетается пептидами нейротензином, пептидом YY и ГИП.

Активация обкладочных клеток

! Ацетилхолин, гистамин и гастрин стимулируют секрецию HCl, действуя через рецепторы обкладочных клеток; повышенная выработка HCl может привести к язве желудка при повреждении слизистого барьера.

Рецепторы обкладочных клеток. Медиаторами, которые в качестве первичных посредников вызывают секрецию HCl, являются гистамин, вырабатываемый энтерохромафиноподобными клетками желез желудка и тучными клетками слизистой оболочки дна желудка, ацетилхолин, а также гастрин. Они реагируют со специфическими рецепторами клеточной мембранны и осуществляют образование HCl с помощью вторичных посредников (cAMP у гистамина или IP₃ у ацетилхолина и гастрэна). Обкладочные клетки имеют три типа рецепторов, через которые секреция HCl активируется или поддерживается: для ацетилхолина эту роль выполняют мускаринергические холинорецепторы (M₃),

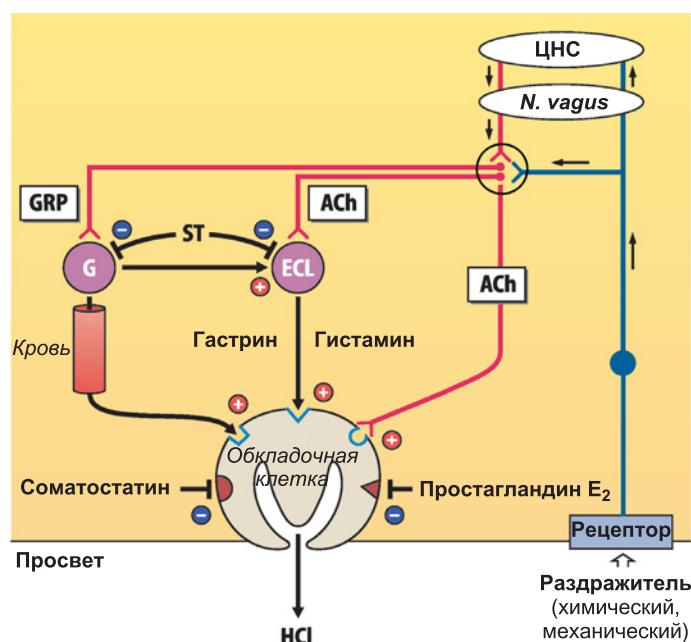


Рис. 38.11. Стимуляция обкладочных клеток тремя рецепторами. ECL — ECL-клетки; G — G-клетки; GRP — гастринвызывающие пептиды; ST — соматостатин. Эфферентные нейроны вагуса обозначены красным, висцеральные афференты — синим

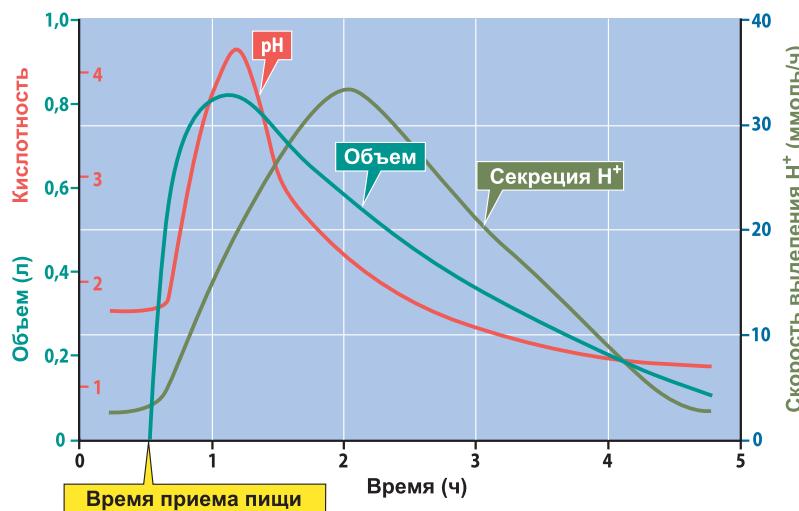


Рис. 38.12. Изменение объемов желудка (объем), внутрилюмениальная кислотность (рН) и скорость секреции H^+ (секреция H^+) после приема белковой пищи. Временное повышение кислотности прежде всего вызвано выделением кислоты желудочного сока, необходимой для переваривания белка в «нейтральной» пище

для гистамина — **H_2 -рецепторы**, а для гастрин — **рецепторы гастрин (CCK-2)** (рис. 38.11). Простагландин E_2 и соматостатин через свои рецепторы угнетают активность аденилатциклазы и, следовательно, образование HCl .

Гистамин играет центральную роль при регуляции секреции HCl . Поскольку энтерохромофиноподобные клетки могут стимулироваться как гастрином, так и активацией блуждающего нерва, секрецию сока можно снизить с помощью блокады H_2 -рецепторов.

■■■ Наряду с непосредственной активацией обкладочных клеток пептидергические постгангионарные нейроны вагуса могут оказывать непрямое стимулирующее действие на обкладочные клетки, вызывая выработку гастрин из G-клеток. В качестве медиатора при этом выступает гастрин-рилизинг пептид (GRP, бомбезин).

Уровень секреции желудка. С помощью зонда, прикрепленного к нижнему отделу желудка, можно взять пробу желудочного сока и определить уровень продукции кислоты как функционального параметра его секреции. Базальная секреция составляет около 2–3 ммоль/ч при измерении скорости секреции H^+ (рис. 38.12). Выброс кислоты при стимуляции секреции колеблется между 20 и 35 ммоль/ч. Эти показатели намного ниже у женщин, чем у мужчин.

Коротко

Желудок

В желудке проглоченная пища временно накапливается, измельчается и гомогенизируется; через 1–6 ч происходит эвакуация пищи в двенадцатиперстную кишку. Проксимальные отделы желудка всасывают пищу. Механизмы расслабления обеспечивают **накопление** больших ее объемов в течение нескольких часов, незначительно повышая при этом давление внутри желудка. Из области пейсмекерных клеток, расположенных в верхней части тела желудка, при

растяжении возникают перистальтические волны, которые **перемешивают** его содержимое и **гомогенизируют** его, если привратник закрыт.

Опорожнение желудка происходит порционно при возникновении в антральном отделе желудка перистальтических волн в результате расслабления привратника. Оно осуществляется рефлекторно, однако подвергается влиянию гастроинтестинальных гормонов и пептидов, а также зависит от состава и качества пищи или содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки.

Желудочный сок

Желудочная слизь ежедневно выделяет 2–3 л желудочного сока с различными компонентами.

Ионы H^+ , образуемые обкладочными клетками, выводятся в канальца с помощью H^+/K^+ -АТФазы, в результате чего концентрация H^+ в просвете достигает уровня, большего в 10^6 раз, чем концентрация в цитозоле. Вместе с протонами по каналам в люмен выделяются Cl^- и K^+ . Обкладочные клетки имеют рецепторы к ацетилхолину, гистамину и гастрину, которые образуют функциональную единицу и стимулируют секрецию HCl . При максимальной секреции выделение H^+ и объем секрета могут повышаться в 12 раз.

Внутренний фактор, вырабатываемый обкладочными клетками, необходим для образования витамина B_{12} в двенадцатиперстной кишке и его всасывания в подвздошную кишку.

Основные клетки выделяют смесь из предшественников протеаз (**пепсиногенов**), активируемых HCl , в результате чего образуются пепсины. Дальнейшая активация пепсиногенов происходит за счет автокатализа.

Муцины желудочного сока делают химус (содержимое) более скользким, что облегчает дальнейший транспорт, и вместе с **бикарбонатом** защищают слизистую оболочку желудка.

Секреция желудочного сока

Нервная и гормональная регуляция секреции желудочного сока разделяется на три фазы:

- секреция возникает при действии на органы чувств, под влиянием воображения, а также при развитии гипогликемии, опосредуется блуждающим нервом (**цефалическая фаза**);
- секреция поддерживается растяжением желудка и двенадцатиперстной кишки, а также продуктами расщепления белков в желудке (при участии гастрин) и двенадцатиперстной кишке (**желудочная и кишечная фазы**);
- секреция соляной кислоты угнетается кислым, гиперсмолярным и жироодержащим содержимым верхней части тонкого кишечника (**кишечная фаза**).

38.5. Поджелудочная железа

Сок поджелудочной железы

! Ежедневно поджелудочная железа вырабатывает примерно 2 л щелочного секрета, изотоничного плазме, который, будучи важным функциональным компонентом, содержит множество гидролитических ферментов.

Ферменты. Наряду с группой клеток, действующих эндокринно (разд. 21.4), поджелудочная железа обладает экзокринными клетками, выделяющими при стимуляции множество гидролитических ферментов, необходимых для пищеварения. В апикальных частях клеток ацинусов расположено множество секреторных гранул с зимогенами, в которых накапливаются проферменты или ферменты, выделяющиеся из них в процессе экзоцитоза. Гранулы секреторных клеток содержат все ферменты в стабильном соотношении, которое сохраняется даже в готовом секрете. При этом возможна адаптация к компоненту пищи, содержащемуся в наибольшем количестве, например к жиру. Однако такая адаптация, сопровождающаяся небольшим повышением концентрации липазы, занимает несколько недель.

Примерно 90% белков сока поджелудочной железы являются пищеварительными ферментами, причем среди них преобладают протеолитические ферменты (эндопептидазы и экзопептидазы) (см. Приложение, табл. А9). Последние, как и колипаза (кофактор для образования липазы) и фосфолипаза А должны активироваться уже на начальных стадиях пищеварения. Активация в просвете кишечника под воздействием фермента щеточной каймы, расположенного в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, приводит к появлению энтеропептидазы (энтерокиназы), представляющей собой эндопептидазу. Трипсин, активируемый

трипсиногеном, далее действует автокатализически и активирует другие протеазы. **Ингибитор трипсина**, содержащийся в соке поджелудочной железы, наоборот, угнетает действие трипсина, особенно под воздействием преждевременно активированного трипсина во время прохождения через выводящие протоки. Это необходимо для защиты органа от самопреваривания. Липаза, амилаза и рибонуклеазы выделяются уже в активной форме.

Электролиты. Основными анионами в соке поджелудочной железы являются Cl^- и HCO_3^- , основными катионами — Na^+ и K^+ . В отличие от слюны, выделяемой в ротовой полости, секрет поджелудочной железы изотоничен по отношению к плазме и остается таким независимо от скорости секреции. В то время как концентрация катионов при стимуляции сохраняется неизменной, концентрации HCO_3^- и Cl^- изменяются относительно друг друга таким образом, что сумма концентраций обоих анионов остается неизменной (150 ммол/л; **рис. 38.13**). При максимальной секреции концентрация бикарбоната составляет 130–140 ммол/л, а его кислотность 8,2.

Первичный секрет клеток ацинуса, как и в слюнных железах ротовой полости, насыщен хлором (рис. 38.5). В пищеварительной фазе под влиянием **секретина** на эпителиальные клетки междольковых отделов выделяются большие объемы щелочного секрета, насыщенного HCO_3^- , анионный состав которого зависит от количества жидкости (рис. 38.13).

Выделение HCO_3^- в протоки поджелудочной железы зависит от активности Na^+/K^+ -АТФазы и обмена Na^+/H^+ в базолатеральной мембране. По-

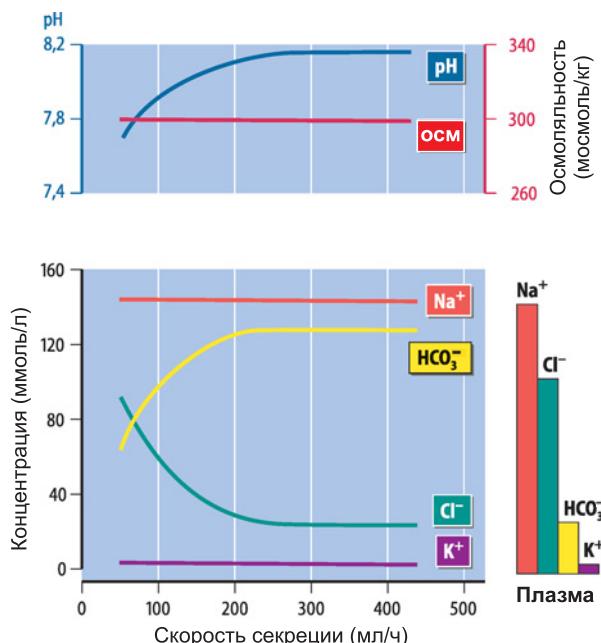


Рис. 38.13. Осмоляльность, кислотность и состав электролитов в секрете поджелудочной железы в зависимости от скорости секреции

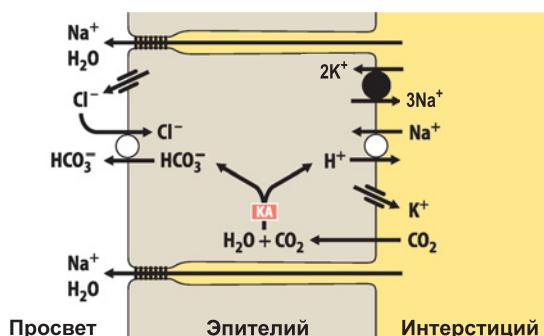


Рис. 38.14. Классическая модель электролитического транспорта в протоках поджелудочной железы. КА — карбоангидраза. (По данным: Steward et al, 2005)

следний стимулирует люминальный антипортер $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, по которому ионы Cl^- снова попадают в клетки, подготавливаясь к обратной циркуляции через хлорный канал CFTR-типа (см. 3.1). Ионы Na^+ и соответствующее количество воды пассивно выделяются параклеточным путем, в результате чего выделенный в двенадцатиперстную кишку секрет остается изотоничным (рис. 38.14). Этот хлорный канал активируется секретином или его вторичным посредником цАМФ. У пациентов, страдающих кистозным фиброзом поджелудочной железы (муковисцидозом), распространенным аутосомно-рецессивным моногенным наследственным заболеванием обмена веществ, он является дефектным, поэтому может происходить выделение лишь маленького количества вязкого секрета поджелудочной железы, что приводит к застою.

38.6. Панкреатит

Причины острого панкреатита. Опасность острого панкреатита основана на «самопреваривании» ткани поджелудочной железы. Причиной служит преждевременная активация протеолитических и липолитических ферментов в результате слияния зимогенных гранул и лизосом в ацинарных клетках. В большинстве случаев это вызвано обструкцией общего отверстия желчного протока и протока поджелудочной железы (например, из-за желчного камня). Однако острое злоупотребление алкоголем вместе с очень жирной едой может привести к повреждению клеток из-за осаждения белка в протоках поджелудочной железы и увеличению проницаемости эпителия протока и, следовательно, вызвать острый панкреатит. В первую очередь активируется липаза, а также запускается процесс превращения трипсиногена в трипсин.

Симптомы острого панкреатита. Острый панкреатит обычно вызывает сильную боль в верхней части брюшной полости. Опасность для жизни возникает, когда за счет трипсина происходит высвобождение вазоактивных веществ, таких как калликреин

и кинины, которые значительно увеличивают проницаемость сосудов и вызывают системную вазодилатацию. Это приводит к резкому падению артериального давления и развитию шокового состояния. Активированные пищеварительные ферменты, попавшие в кровяное русло, могут повреждать альвеолярный эпителий и почки. Последствием является респираторная и почечная недостаточность.

Хронический панкреатит. Хронический панкреатит вызван, как правило, продолжительным злоупотреблением алкоголем. В дополнение к прямому повреждению ацинусов этиловым спиртом и/или продуктами его разложения — как и при остром панкреатите — в качестве важного пускового механизма рассматриваются изменение секреторной композиции с последующим осаждением белков (например, отсутствие защитных белков лизотрансфера и гликопротеина-2). Нарушения пищеварения (прежде всего нарушение переваривания жиров) и сахарный диабет развиваются только у пациентов с обширными повреждениями поджелудочной железы (> 90%).

Связь стимуляции и секреции в секреторных клетках (ацинусах). Секреция ферментов в пищеварительную fazу прежде всего стимулируется блуждающим нервом и холецистокинином. Секретин оказывает лишь ограниченное стимулирующее воздействие на секреторные клетки. На базолатеральной мембране секреторных клеток ацетилхолин связывается с M_3 -холинорецепторами, а ХЦК — с ССК-1-рецепторами. Оба используются в качестве вторичного посредника инозитолтрифосфат (IP₃) и диацилглицерол (DAG). Эти посредники стимулируют фосфорилирование белков и тем самым вызывают экзоцитоз проферментов или ферментов. Обычно экзоцитоз сопровождается активацией кальциевых каналов в базолатеральной мембране с последующим внедрением Ca^{2+} в секреторные клетки.

Межпищеварительная секреция сока поджелудочной железы. При пищеварительном покое наблюдается лишь ограниченная базальная секреция (0,2 мл/мин), выброс HCO_3^- составляет 2–3%, а выделение ферментов 10–15% от максимального объема. В межпищеварительной fazе уровень секреции сока поджелудочной железы повышается лишь в fazах II и III мигрирующего моторного комплекса. Физиологическое значение этого

феномена соединяется с функцией «домработницы» ММК (разд. 38.2).

Сильное выделение сока поджелудочной железы (примерно 4 мл/мин) обычно начинается через несколько минут после приема пищи и продолжается в течение 3 ч.

Фазы активации. Различают три фазы активации:

- **Цефалическая фаза** вызывается представлением о пище, ее видом, запахом, вкусом, пережевыванием и проглатыванием и приводит к повышению секреции бикарбоната на 10–15% и к выбросу ферментов на 20–30%. Эта фаза осуществляется **блуждающим нервом (вагусом)**. Нейромедиаторами постганглионарных парасимпатических нейронов, которые стимулируют секрецию бикарбоната, вероятно, служат ацетилхолин и/или GRP (разд. 38.1). Повышение уровня секреции ферментов клетками ацинусов обеспечивается ацетилхолином через M_3 -холинорецепторы. Этот процесс может тормозить атропин.
- При проникновении пищи в желудок начинается **желудочная фаза** секреции сока поджелудочной железы. Растижение стенки желудка, ваговагальные рефлексы и, предположительно, выработка гастролина отвечают в этой фазе за усиление секреции примерно на 15%.
- Важнейшая фаза активации секреции сока поджелудочной железы начинается при проникновении химуса в двенадцатиперстную кишку. Во время **кишечной фазы** (повышение секреции примерно на 60%) усиление секреции вызывают прежде всего гастроинтестинальные гормоны, в меньшей степени блуждающий нерв. При закислении ($pH < 4,5$) проксимального отдела двенадцатиперстной кишки **секретин** выделяется S-клетками слизистой оболочки. Секреция HCO_3^- в эпителии протоков стимулируется секретином и, в некоторой степени, блуждающим нервом. Соединяясь с ионами HCO_3^- из Бруннеровых желез слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря (печени), HCO_3^- может быстро нейтрализовать вредную для слизистой оболочки кишечника кислоту и восстановить нормальную кислотность 6–8, необходимую для действия ферментов поджелудочной железы. При этом должно быть нейтрализовано 20–40 ммоль H^+ , которые каждый час выделяет активированная слизистая оболочка желудка. Выработка ХЦК эндокринными клетками слизистой оболочки кишечника стимулируется продуктами расщепления жиров (жирные длинноцепочечные кислоты с более чем 10 атомами С, 2-моноацилглицерин), пептидами и аминокислотами, а также ионами Ca^{2+} . Углеводы такого действия не имеют. Эта гуморальная стимуляция поддерживается ваговагальными рефлексами, секретином и GRP.

■■■ Некоторые гастроинтестинальные пептиды способны **тормозить** секрецию сока поджелудочной железы. К ним относятся соматостатин, глюкагон, пептид YY и панкреатический полипептид. Эти ингибиторные пептиды отвечают за то, чтобы во время кишечной фазы достигалось лишь 60–70% максимального возможного повышения уровня секретина, т. е. допустимого при внутривенном вливании секретина или ХЦК (максимально 15 ммоль HCO_3^- /ч). Поджелудочная железа имеет большой **функциональный резерв**. Она вырабатывает примерно в 10 раз больше ферментов, чем необходимо для гидролиза крупномолекулярных частиц пищи. Абсолютное отсутствие ферментов в слюне и желудочном соке не имеет никаких последствий для пищеварения. Даже при удалении 90% поджелудочной железы функции оставшихся 10% хватает, чтобы предотвратить недостаточность пищеварения (нарушение пищеварения).

Коротко

Поджелудочная железа

Эзохинная поджелудочная железа ежедневно вырабатывает 2 л изотоничного плазме секрета, который содержит множество **гидролитических ферментов**, в основном в неактивных формах.

Во время межпищеварительной фазы секреция из поджелудочной железы значительно усиливается за счет **ХЦК** и **активации блуждающего нерва**, а выброс гидролитических ферментов значительно повышается. Сок поджелудочной железы содержит большое количество бикарбоната, который выделяется в каналы через антиporter Cl^-/HCO_3^- .

По принципу стехиометрии ионы Cl^- заменяются на ионы HCO_3^- в эпителии протоков в результате стимуляции **секретином**, так что в двенадцатиперстную кишку выделяются большие объемы щелочного сока. В результате происходит нейтрализация кислого содержимого (химуса) и достигается оптимальный pH, необходимый для действия ферментов поджелудочной железы.

38.6. Печень и секреция желчи

Функции печени

! Печень весит примерно 1,5 кг и является самым крупным внутренним органом нашего организма, выполняющим многообразные, в том числе очень сложные, функции.

Энергетический обмен. Печень играет важную роль в энергообмене (табл. 38.2). Клетки печени накапливают гликоген. При гипогликемии они разрушают его и выделяют в кровь свободную глюкозу. Более того, клетки печени могут образовывать глюкозу из лактозы и целого ряда аминокислот (глюконеогенез). Большинство аминокислот расщепляются только в печени. Исключения составляют **аминокислоты** с разветвленными цепочками (валин, лейцин, изолейцин). Печень образует из жирных кислот кетоновые тела **ацетоацетат** и **β-гидроксибутирят**. Оба кетоновых тела при

Таблица 38.2. Функции печени (выборка)**1. Метаболизм углеводов**

Синтез гликогена, глюконеогенез
Гликогенолиз, гликолиз
Утилизация фруктозы и галактозы

2. Метаболизм аминокислот и белков

Биосинтез белков плазмы (например, альбумина, факторов свертывания крови, факторов фибринолиза, транспортных протеинов, аполипопротеинов)
Биосинтез неэссенциальных аминокислот
Расщепление аминокислот
Синтез мочевины, метаболизм аммиака
Синтез креатина, синтез глутатиона

3. Метаболизм жиров

Биосинтез и расщепление триацилглицерола, липопротеинов и фосфолипидов
Окисление и синтез жирных кислот
Кетогенез
Биосинтез и экскреция холестерола

4. Биотрансформация

Обезвреживание, инактивация, преобразование в водорастворимые соединения и выделение веществ, необходимых организму (эндбиотиков, например гема, стероидных гормонов, гормонов щитовидной железы) и веществ, чужеродных организму (ксенобиотиков, например, лекарственных препаратов)
Распад этианола
Биоактивация лекарственных препаратов (например, циклофосфамида)
Токсизация веществ (например, метанола)

5. Защитная функция

Активность фагоцитоза (звездчатые клетки Купфера)
Синтез комплементных факторов и протеинов острой фазы
Активность Pit-клеток (в т. ч. специфических для печени NK-клеток)

6. Функции накопления

Накопление жиров и ретинола (Ito-клетки), накопление жирорастворимых витаминов
Медь, витамин B₁₂, фолиевая кислота
Гликоген

7. Синтез гормонов, медиаторов или их предшественников

IGF-1, IGF-2 (разд. 21.2)
Эритропоэтин, тромбопоэтин (разд. 23.3)
Ген ангиотензина, ген кинина
Гидроксилирование витамина D₃
Конверсия T₄ → T₃ (разд. 21.3)

8. Регуляция кислотно-щелочного баланса
(разд. 35.2)**9. Пренатальный гемопоэз (разд. 23.3), постнатальное расщепление эритроцитов****10. Регуляция гомеостаза железа**

Накопление железа
Секреция регуляторного пептида гепцидина

11. Секреция желчных кислот, образование желчи

длительном голоде служат субстратом для мозга, который не может синтезировать жирные кислоты для выработки энергии.

Синтез белков плазмы. В печени образуется большинство белков плазмы, таких как факторы свертывания крови, липопротеины и трансферрин (гл. 23.2).

Синтез мочевины. Печень обезвреживает аммиак, образующийся при распаде аминокислот, превращая его в мочевину. Кроме того, печень может образовывать глутамин, который используется в почках для выработки NH₄⁺. Синтезируя мочевину или глутамин, печень влияет на кислотно-щелочной баланс (разд. 35.2).

Биодеградация. С помощью обменных процессов биодеградации печень изменяет вещества, необходимые для организма (например, гем) и чужие организму (например, фармацевтические препараты). Кроме того, вещества окисляются и соединяются с глюкуроновой кислотой (конъюгация). В результате этого они легко растворяются и могут выделяться вместе с желчью (см. ниже) и мочой (разд. 29.3).

Другие специфические функции обмена веществ. Печень осуществляет расщепление фруктозы и ее преобразование в глюкозу, превращение галактозы в глюкозу, а также синтез желчных кислот из холестерина.

Накопление. Печень накапливает железо и способствует пренатальному эритропоэзу (гл. 23.3). В печени взрослого человека в норме не происходит эритропоэза. Кроме того, печень накапливает медь, липиды и некоторые витамины.

Гормоны. Печень образовывает соматомедины (ИФР-1, ИФР-2; разд. 21.2), эритропоэтин и тромбопоэтин (разд. 23.2), предшественники гормонов (25-гидроксихолекальциферол) и активирует гормон щитовидной железы T₄, превращая его в T₃ (разд. 21.3).

Защитная функция. Печень является важным фильтром для удаления чужеродных веществ из кишечника. Клетки Купфера поглощают чужеродные клетки при помощи фагоцитоза. Специфичные для печени клетки-убийцы участвуют в иммунной защите (разд. 24.2). Печень также производит целый ряд белков плазмы, выполняющих защитные функции (разд. 24.1).

Образование желчи. Печень является самой крупной железой организма. Гепатоциты образуют желчь, которая играет решающую роль при всасывании жиров (см. далее).

Образование желчи

! Важные компоненты желчи — желчные кислоты или их соли, холестерин, фосфолипиды и билирубин; при образовании желчи работают два механизма секреции — зависимый от желчных кислот и независимый от них.

Структурные единицы печени. Структурные единицы печени (дольки печени, или ацинусы) состоят из множества радиально расположенных клеточных рядов, образующих балки и пластинки. Между сетью печеночных балок располагается сеть радиальных анастомозирующих капилляров. Эти капилляры, **синусоиды** печени, имеют фенестрированные стенки, состоящие из эндотелиальных и купферовских клеток, и отделены от гепатоцитов **пространством Диссе**. Каналы (желобки) в стенках расположенных друг напротив друга клеток печени образуют **желчные канальцы**. Они начинаются в центре дольки и выводят образованную гепатоцитами желчь на периферию долек в обратном направлении по отношению к кровотоку в синусоидах. Желчные канальцы впадают в междольковые **желчные протоки**, покрытые эпителием, которые образуют печеночный проток (*ductus hepaticus*) перед воротами печени. После выхода из печени от печеночного протока отходит пузырный, соединяющийся с желчным пузырем. Конечный участок желчного протока (после ответвления пузырного) называется общим печеночным протоком, он открывается в двенадцатиперстную кишку вместе с поджелудочным протоком общим отверстием на Фатеровом сосочке.

Секреция желчи. Ежедневная выработка желчи составляет примерно 650 мл, из которых около 80% продуцируют гепатоциты, 20% — эпителий желчных протоков. В образовании желчи клетками печени задействовано два механизма секреции (зависимый от желчных кислот и независимый от желчных кислот), которые способствуют выделению до 40% всего объема желчи.

Гепатоцитарная секреция. Между объемом выделенных желчных кислот и количеством желчи существует тесная взаимосвязь. При секреции, зависящей от желчных кислот (около 250 мл/день) происходит конъюгация **первичных желчных кислот**, синтезированных в привенозных гепатоцитах из холестерина (холевой и хенодезоксихолевой кислоты), и **вторичных желчных кислот** (дезокси-холевой, линохолевой кислот, после дегидроксилирования и деконъюгации, опосредованной бактериальными ферментами), попавших в печень после энтерогепатической циркуляции, с таурином или глицином. В результате они выделяются в желчные канальцы прежде всего через два первично-активных транспортера с затратой АТФ (*bile salt export pump*, BSEP, или *multidrug resistance-associated protein MRP-2*) (рис. 38.15). Из-за осмоса вода выделяется до тех пор, пока первичный секрет не станет изотоничным плазме крови.

Вторичные желчные кислоты поглощаются периферическими клетками печени из артериальной крови, в первую очередь путем **Na^+ -зависимого симпорта**. Симпортер работает за счет градиента ионов, поддерживаемого активностью Na^+/K^+ -АТФазы (рис. 38.15). Желчные кислоты частично усваиваются клетками печени с помощью **обмена анионов**. Чем выше концентрация желчных кислот в артериальной крови, тем интенсивнее происходит их всасывание анионным транспортером и последующее выделение в желчные канальцы. Вторичные желчные кислоты активируют эти анионные транспортеры в базолатеральной мембране и тем самым усилива-

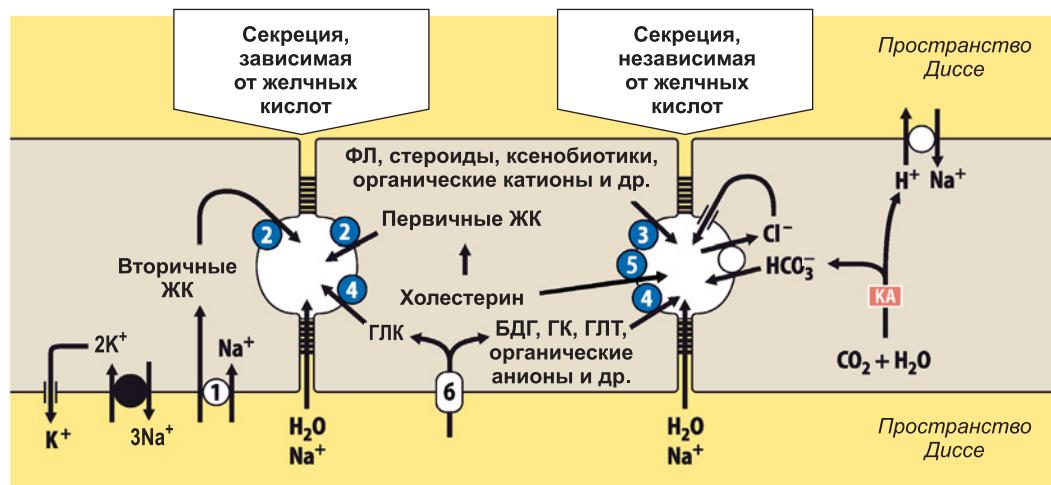


Рис. 38.15. Механизмы секреции из клеток печени в желчевыводящие каналцы, зависящие (слева) и независимые от желчных кислот (справа). (1) Базолатеральный 2 Na^+ , таурохолат-симпортер (NTCP); (2) первично-активные транспортеры BSEP (*bile salt export pump*) и (3) MDR (*multidrug resistance*) Р-гликопротеин, (4) *multidrug resistance-associated protein* (MRP-2); (5) секреция холестерола через ABC G5/G8 (*ATP-binding cassette transporter*), (6) базолатеральный переносчик (анионный транспортер OATP-1); ЖК — желчные кислоты; ГЛК — соединения желчных кислот или желчных солей; КА — карбоангидраза; ГК — соединения глютатиона; ГЛТ — глютатион; БДГ — диглюкоронид билирубина; ФЛ — фосфолипиды

ют выделение желчи (**холеретическое действие желчных кислот**).

Движущей силой для секреции, не зависимой от желчных кислот (около 250 мл/день) является как вторично-активная секреция HCO_3^- в желчные канальцы, так и первично-активная секреция глутатиона и билирубина, опосредованная MRP-2. Первый процесс сходен с механизмом при протоковом выделении сока поджелудочной железы (разд. 38.5). Здесь выделение воды под действием осмоса также ведет к образованию изотоничного первичного секрета.

Холестерин и фосфолипиды тоже выделяются в желчные канальцы первично-активным транспортом (рис. 38.15). Многие медикаменты и другие чужеродные вещества (ксенобиотики), вредные вещества, йодосодержащие контрастные вещества, применяемые для рентгена желчных путей и желчного пузыря (холангиография и холецистография), а также сульфат брома (вещество, используемое для проверки экскреторной функции клеток печени) также выводятся АТФ-зависимым способом.

Холангицитарная секреция. При дальнейшем прохождении через **междольковые желчные протоки** количество и состав первично образованной желчи меняются. Под влиянием **секретина** выделяется жидкость, насыщенная HCO_3^- . Этот механизм можно сравнить с механизмом, протекающим в эпителии протоков поджелудочной железы, поэтому при кистозном фиброзе он тоже нарушен (см. 3.1). Эпителий желчных протоков вносит значительный вклад в защелачивание желчи. Объем желчи, продуцируемой эпителием каналов, составляет 125–150 мл в день.

Функция желчного пузыря

!
В желчном пузыре в отсутствие пищеварения желчь концентрируется; во время пищеварительной фазы происходит опорожнение желчного пузыря, вызванное холецистокинином и активацией блуждающего нерва.

Пузырная желчь. Изотоничная плазме желчь печени окрашена желтым за счет пигмента билирубина; она образуется со скоростью примерно 0,4 мл/мин (средний состав см. табл. 38.3). Во время фазы пищеварения она вытекает непосредственно в двенадцатиперстную кишку.

Во время межпищеварительных фаз примерно 50% желчи по пузырному протоку попадает в резервуар — желчный пузырь емкостью около 60 мл, где она концентрируется и становится **пузырной желчью**. Большая **способность желчного пузыря к реабсорбции** допускает сокращение объема желчи в течение 4 ч до 10% от исходного объема. Желчные кислоты, билирубин, холестерин и фосфолипиды концентрируются примерно в 10 раз.

Таблица 38.3. Средний состав желчи печени и пузырной желчи

Компоненты	Желчь печени (ммоль/л)	Пузырная желчь (ммоль/л)
Na^+	150	180*
K^+	5	13
Ca^{2+}	2,5	11
Cl^-	105	66
HCO_3^-	30	19
Желчные кислоты	20	90
Лецитин	3	30
Пигменты желчи	1	5
Холестерин	4	17
Кислотность	7,2	6,9

*Концентрация Na^+ в пузырной желчи, в зависимости от концентрации полианионных мицелл, имеет значительные колебания (170–22 ммоль/л)

Несмотря на это, зелено-коричневая пузырная желчь остается изотоничной плазме, поскольку перечисленные вещества объединяются в мицеллы.

Движущей силой для концентрирования желчи является электронейтральная реабсорбция Na^+ и Cl^- , которая поддерживается посредством интенсивного Na^+/H^+ -обмена и менее интенсивного $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -обмена в апикальной мемbrane, а также с помощью Na^+/K^+ -АТФазы в базолатеральной мемbrane (рис. 3.6). Реабсорбция Na^+ и Cl^- сопровождается осмотическим выделением воды.

■■■ Несмотря на реабсорбцию, концентрация Na^+ в пузырной желчи выше, чем в желчи печени (табл. 38.3). Это объясняется образованием полианионных мицелл в желчи (см. ниже).

Моторика желчного пузыря. Попавшая во время межпищеварительной фазы в желчный пузырь сконцентрировавшаяся желчь покидает желчный пузырь при его сокращении в ответ на **ХЦК** (при одновременном расслаблении сфинктера Одди) во время фазы переваривания. ХЦК выделяется в двенадцатиперстной кишке из I-клеток, прежде всего под воздействием жиров. **Блуждающий нерв** или парасимпатомиметики тоже стимулируют моторику желчного пузыря, но значительно слабее, чем ХЦК.

■■■ Сокращение желчного пузыря начинается уже через 2 мин после контакта слизистой оболочки тонкого кишечника с продуктами распада жира, полное опорожнение достигается через 15–90 мин. При этом, с одной стороны, происходит продолжительное тоническое сокращение, которое приводит к уменьшению диаметра желчного пузыря, а с другой стороны, возникают ритмичные сокращения

частотой 2–6 в минуту. Таким образом достигается давление около 25–30 мм рт. ст. Панкреатический полипептид, ВИП и соматостатин вызывают расслабление желчного пузыря.

Мицеллы, энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

! Желчные кислоты, проникающие в двенадцатиперстную кишку в виде смешанных мицелл, служат эмульгаторами при переваривании жиров; 95% желчных кислот всасывается в конечной части подвздошной кишки и по воротной венеозвращается в печень.

Образование мицелл. Молекулы желчных кислот — амфифильные молекулы, т. е. состоящие из гидрофильной части (с карбоксильными группами или группами OH) и гидрофобной части (стериодное ядро с метиловой группой), что обеспечивает их поверхностно-активное действие. В связи с такой структурой молекулы желчных кислот (как и другие детергенты) образуют почти мономолекулярную пленку, находящуюся на границе фаз между маслом и водой, ориентированную своей гидрофильной группой к воде, а липофильной группой к жировой фазе. В результате в водном растворе образуются **мицеллы**, т. е. структурированные скопления молекул диаметром около 3–10 нм. Условием их образования является концентрация желчных кислот выше так называемой **критической мицеллярной концентрации**, равной 1–2 ммоль/л. Во внутренних липофильных ядрах могут накапливаться жиры, такие как холестерин и фосфолипиды. Так образуются **смешанные мицеллы** (рис. 38.16), имеющие большое значение для организма при переваривании жиров и всасывании их в кишечник. Нерастворимый холестерин попадает в раствор. Если его концентрация превышает емкость мицелл, он кристаллизуется, что служит основной причиной образования холестериновых желчных камней (см. 38.7).

Желчные кислоты в смешанных мицеллах попадают в двенадцатиперстную кишку. Несмотря на воздействие содержимого желудка и уменьшение концентрации до 5–10 ммоль/л, их концентрация все еще превышает критическую мицеллярную концентрацию. При физиологическом уровне pH в тонком кишечнике желчные кислоты хорошо растворимы, при pH ниже 4 растворимость падает.

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. Общий запас желчных кислот в организме (пул желчных кислот) составляет лишь 2–4 г и недостаточен для ежедневного переваривания жиров. При потреблении пищи, насыщенной жирами, необходимо в 5 раз больше желчи (для 100 г жиров требуется примерно 20 г желчных кислот). В связи с этим имеющиеся в наличии желчные кислоты

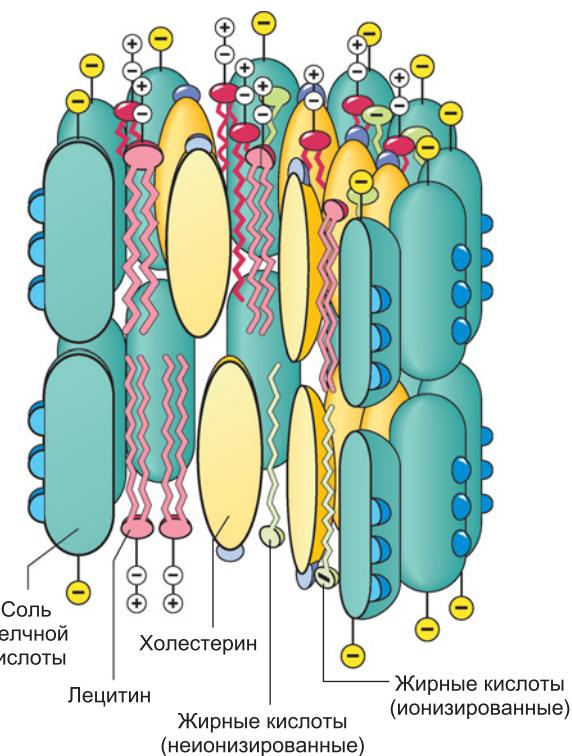


Рис. 38.16. Схематичное строение смешанной мицеллы. Холестерин, лецитин и моноацилглицериды располагаются в центре смешанной мицеллы, окруженной желчными кислотами, гидрофильные группы которой ориентированы на поверхность

ежедневно рециркулируют через кишечник и печень (**энтерогепатическая циркуляция**). Частота рециркуляции зависит от состава пищи и колеблется от 4 до 12 циклов в день (рис. 38.17).

До 95% первичных и вторичных желчных кислот, выделенных в тонкий кишечник, всасывается в нижней части подвздошной кишки через Na^+ -симпортер (*apical sodium bile acid transporter*, ASBT) вторично-активным путем. Примерно 1–2% желчных кислот пассивно усваивается из просвета неионной диффузией в верхнем отделе тонкого кишечника и ионной диффузией в нижних отделах тонкого и толстого кишечника (разд. 3.3). В результате интенсивной реабсорбции в толстый кишечник проникает лишь 3–4% от изначально выделенных в двенадцатиперстную кишку желчных кислот.

После реабсорбции желчные кислоты, соединившись с цитозольным транспортным белком, транспортируются к базолатеральной мемbrane и там активно (MRP_3) экспортруются путем анионного обмена. В результате они проникают в воротную вену и достигают печени, где после конъюгирования в гепатоцитах снова могут секретироваться в желчные каналы. Часть желчных кислот, выводящаяся вместе со стулом и равная примерно 0,6 г/день, заново синтезируется в печени из холестерина.

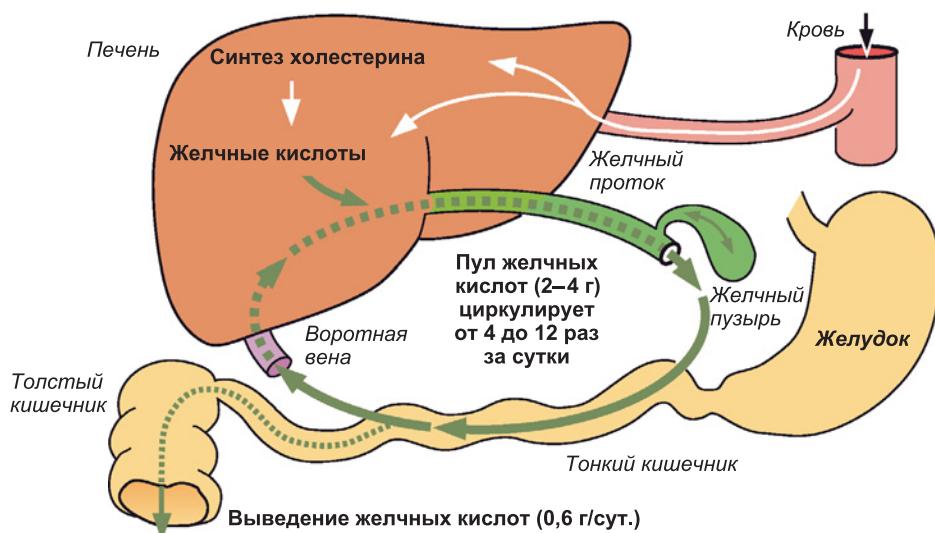


Рис. 38.17. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

Желчный пигмент

■ Билирубин, преимущественно образующийся при распаде гемоглобина, конъюгируется в печени и выделяется в желчь; вместе со своими продуктами распада он реабсорбируется нижней частью подвздошной кишки и толстым кишечником и по воротной вене снова возвращается в печень. Билирубин является мощным антиоксидантом.

Экскреция билирубина. При распаде гемоглобина и других гемопротеинов (например, цитохрома, миоглобина) образуются порфирины, которые являются терминальным продуктом деградации. Продуцирующийся при этом пигмент желчи, **биливердин** (зеленый), в процессе гидрирования распадается до **билирубина** (оранжево-красный), важнейшего пигмента желчи. Последний почти нерастворим в воде («непрямой» билирубин), поэтому переносится по крови в комплексе с альбумином и после расщепления альбумина всасывается клетками печени в первую очередь через анионный обмен. Его образуется примерно 4 мг на 1 кг массы тела, т. е. около 200–300 мг в день. В печени большая часть (примерно 80%) соединяется с глюкуроновой кислотой (конъюгация) и первично-активным путем выделяется в желчные канальцы в форме водорастворимого билирубина («прямой» билирубин) — **глюкуронида билирубина**, частично в форме сульфата (см. выше).

38.7. Желчные камни

Состав. Одним из наиболее распространенных заболеваний в Центральной Европе является желчекаменная болезнь. В зависимости от состава различают холестериновые (около 80% всех желчных камней) и пигментные камни (около 20%):

- холестериновые камни состоят в основном (> 80%) из холестерина;

- пигментные камни состоят из билирубината, фосфата и карбоната кальция.

Кальцинирование камней, которое в норме ослабляется слабокислой реакцией среды желчного пузыря, является результатом воспалительных процессов.

Причины. В основе формирования холестериновых камней лежит перенасыщение желчи холестерином. Холестерин содержится в растворе в смешанных мицеллах с лецитином. Если концентрация холестерина увеличивается или содержание желчных кислот или лецитина падает ниже критического уровня, холестерин кристаллизуется (рис. 38.18). Эта зависимость может быть описана треугольной системой координат, три стороны которой соответствуют относительным концентрациям желчных кислот, холестерина и фосфолипидов. Любое соотношение концентраций трех групп веществ может быть обозначено в системе координат точкой пересечения. Если эта точка попадает в диапазон А, холестерин находится в мицеллярном растворе. Все соотношения концентраций, находящиеся вне этого диапазона (Б) указывают на перенасыщение желчи холестерином. Холестериновые желчные камни могут возникать, с одной стороны, при относительном увеличении концентрации холестерина (например, при снижении концентрации желчных кислот), с другой стороны — при абсолютном увеличении содержания холестерина в желчи (например, при увеличении синтеза или получении холестерина с пищей). Различные факторы предрасполагают к увеличению уровня холестерина: эстрогены, высокое содержание углеводов в рационе, ожирение и процессы, приводящие к снижению концентрации желчных кислот, такие как воспаление подвздошной кишки (болезнь Крона) или ее хирургическое удаление.

Терапия. Литогенная желчь в соответствующих случаях может быть превращена в нелитогенную путем перорального введения желчных кислот, в которых

могут повторно растворяться мелкие холестериновые желчные камни. В первую очередь для этого подходит урсодезоксихолевая кислота из-за отсутствия побочного эффекта в виде диареи.

В кишечнике, особенно в толстом кишечнике, коньюгаты билирубина под воздействием анаэробных бактерий частично расщепляются; свободный билирубин поэтапно распадается до **уробилиногена** (бесцветный) и **стеркобилиногена**. В процессе дегидрирования в почках они могут преобразовываться в **уробилин** (оранжево-желтый) и в **стеркобилин** в кишечнике. Последний затем выделяется с калом.

Билирубин — эффективный антиоксидант. С одной стороны, билирубин является продуктом выделения, с другой стороны, он выполняет полезную функцию, так как служит мощным антиоксидантом (защита от образования пероксидов). Билирубин, мочевая кислота и витамин С выступают в качестве важнейших антиоксидантов в плазме крови. В липидной фазе мембран он наряду с витамином Е относится к наиболее эффективным защитным факторам, предотвращающим перекисное окисление жиров.

Энтерогепатическая циркуляция. 15–20% билирубина и его метаболитов реабсорбируются нижней частью подвздошной кишки и толстым кишечником, переносятся по воротной вене, всасываются в клетки печени и оттуда снова активно выделяются в желчные канальцы (рециркуляция в энтерогепатическом цикле). Остаток удаляется вместе

со стулом и обуславливает его коричневатый цвет. Меньшая часть (10%) попадает в почки с током крови и выделяется из них, окрашивая мочу в желтый цвет.

38.8. Желтуха

Симптомы. Клиническим симптомом нарушения метаболизма билирубина является желтуха: пожелтение кожи, склеры и слизистых оболочек.

Причины. Желтуха как проявление повышенного уровня билирубина в плазме (> 2 мг/дл или 35 мкмоль/л) может возникать в результате значительного повышения уровня билирубина из-за усиленного разрушения эритроцитов (печеночная желтуха), нарушения конъюгации билирубина, его транспорта в клетки печени или экскреции в желчные канальцы, например при гепатите, интоксикации, генетических дефектах (внутрипеченочная желтуха), и в результате обструкции желчных протоков, например при наличии желчных камней или опухолей в области общего желчного протока (постгепатическая или окклюзионная желтуха).

Увеличение содержания уробилиногена в моче и связанное с ним ее потемнение могут указывать на заболевание печени с дефицитом билирубина. Полное отсутствие уробилиногена в моче и обесцвечивание стула при сопутствующей желтухе связаны с полным закрытием выходящих желчных протоков, поскольку билирубин не попадает в кишечник и, следовательно, не превращается в уробилиноген.

Коротко

Печень и секреция желчи

В печени ежедневно вырабатывается около 650 мл желчи. Из них примерно 40% приходится на секрецию из клеток печени, зависимую или независимую от желчных кислот. 20% ежедневно вырабатывающей желчи выделяется эпителием крупных междольковых желчных протоков.

Секреция желчи, изотоничной плазме, прежде всего **регулируется** желчными кислотами и секретином. Во время **межпищеварительной фазы** большая часть желчи печени концентрируется и накапливается в виде пузырной желчи. Движущей силой в этом случае является вторично-активная реабсорбция Na^+ и Cl^- , сопровождаемая осмотически-обусловленным выделением воды, что может привести к повышению концентрации органических компонентов желчи в 10 раз. Во время **фазы переваривания** желчь из печени проникает непосредственно в двенадцатерстную кишку. Сокращение желчного пузыря при одновременном расслаблении сфинктера Одди стимулируется холецистокинином и блуждающим нервом.

Желчные кислоты являются поверхностно-активными веществами (детергентами). К их важнейшим функциям относятся солубилизация нерастворимых

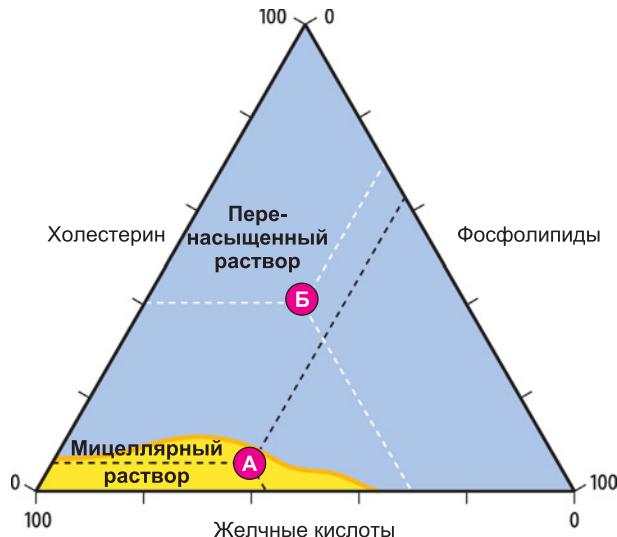


Рис. 38.18. Растворимость холестерина в желчи в зависимости от соотношения концентрации (относ.) желчных кислот, фосфолипидов и холестерина. На желтом фоне (А) эфир холестерина находится в мицеллярном растворе. При понижении концентрации желчных кислот и/или фосфолипидов (на синем фоне, Б) холестерин выделяется

в воде соединений путем **образования мицелл**.

Желчные кислоты **рециркулируют** между печенью и местом реабсорбции, конечным отделом подвздошной кишки, поэтому лишь небольшая часть (< 5%) ежедневно выделяемого объема желчи выделяется с калом.

Желчные пигменты

Билирубин, продукт распада гема, превращается в растворимый глуконид билирубина в печени и первично-активно выделяется в желчь. Билирубин и его метаболиты участвуют в **энтерогепатической циркуляции**. Билирубин выделяется с калом в виде стеркобилина. Билирубин является эффективным **антиоксидантом**.

много кишечника и обеспечивают круговые движения слизи по поверхности неподвижной слизистой (*unstirred layer*), стимулируя всасывание. Мыщцы слизистой оболочки (возможно, стимулируемые вилликринином) двигают ворсинки, как поршни. Здесь тоже наблюдается явное различие в частоте сокращений между проксимальным и дистальным отделами при наибольшей активности в двенадцатиперстной кишке. Сокращение вызывает опорожнение расположенных в центре ворсинки капилляров лимфы (хилусные сосуды) в более крупные лимфатические сосуды глубоких слоев стенки кишечника.

Пропульсивный транспорт. За возникновение **перистальтических волн** (разд. 38.2), которые накладываются на процессы перемешивания и в зависимости от состава пищи перемещают содержимое кишечника в подвздошную кишку в течение 2–5 ч, отвечают **пейсмекеры** и моторная активность **энтетальной нервной системы**. Они регулируются и поддерживаются прежде всего растяжением стенки кишечника и связаны с импульсами возбуждения, исходящими из ауэрбахового сплетения (рис. 38.4). Перистальтические волны не способствуют дальнейшему продвижению содержимого кишечника, а препятствуют накоплению неперевариваемых материалов (например, образованию безоаров).

Подслизистое сплетение получает сигналы механорецепторов и хеморецепторов, которые идут по висцеральным афферентам либо в продолговатый, либо в спинной мозг. Симпатические **эфференты**, как правило, угнетают возбуждающие нейроны кишечника, в результате чего тонус мускулатуры кишечника понижается. Гладкая мускулатура сфинктеров, напротив, активируется, повышая свой тонус. Активация **парасимпатических эфферентов** (блуждающего нерва), как правило, приводит к повышению тонуса и усиленной секреции. Блокаторы холинергической передачи возбуждения (например, атропин) действуют как спазмолитики и угнетают секрецию. Парасимпатомиметики (например, карбахол), наоборот, оказывают тонизирующее действие, поэтому применяются при атонии кишечника (постоперационной).

Влияние **гастроинтестинальных гормонов** и пептидов на моторику тонкого кишечника является ограниченным или не до конца выясненным. Установлено только стимулирующее моторику действие ХЦК. Эфирные масла из листьев перечной мяты, аниса, фенхеля, тмина, полыни и соцветий ромашки, наоборот, обладают спазмолитическим действием.

Во время **межпищеварительной фазы** возникают пропульсивные движения кишечника, напоминающие движения **мигрирующего моторного комплекса** (ММК; разд. 38.2).

Переход из подвздошной кишки в слепую кишку. На конце тонкого кишечника переход

38.7. Тонкий кишечник

Моторика тонкого кишечника

■ Моторика тонкого кишечника необходима для перемешивания пищевой кашицы с пищеварительными соками и дальнейшего транспорта содержимого кишечника, а также стимуляции всасывания.

Тонкий кишечник разделен на три отдела: **двенадцатиперстную кишку** (20–30 см длиной), начинающуюся после связки Трейтца **тощую кишку** (1,5 м длиной) и **подвздошную кишку**, которая не имеет четкой границы окончания (2 м длиной). Общая длина тонкого кишечника в тонусе (*in vivo*) составляет примерно 3,75 м, в расслабленном состоянии (*post mortem*) — примерно 6 м.

Перемешивание. С помощью движений тонкого кишечника его содержимое во время пищеварительной фазы интенсивно смешивается с пищеварительными соками, особенно с соком поджелудочной железы и желчью. Важнейшие двигательные процессы, протекающие в тонком кишечнике, представлены **ритмическими сегментациями** и **мятникообразными сокращениями** (разд. 38.2).

Движения перемешивания в тонком кишечнике регулируются **пейсмекерами**, которые вызывают медленные волны (*slow waves*), перекрывающиеся с потенциалами действия (разд. 38.2). Пейсмекеры, генерирующие медленные волны в двенадцатиперстной кишке, имеют собственную частоту, равную примерно 12 в минуту; в подвздошной кишке она постепенно снижается до 8 в минуту. В результате этих **изменений частоты** от проксимального отдела к дистальному осуществляется медленное продвижение содержимого кишечника вниз даже при непропульсивной перистальтике, поскольку из-за снижения частоты происходит понижение давления в дистальных отделах кишечника.

Движения ворсинок. Ворсинки необходимы для более качественного перемешивания содержи-

содержимого кишечника в толстую кишку контролирует сегмент длиной 4 см. Этот **сфинктер** тонически сокращен и образует зону повышенного давления (около 20 мм рт. ст.). При растяжении терминального отдела подвздошной кишки сфинктер расслабляется; при повышении давления в слепой кишке тонус сфинктера повышается, препятствуя рефлюксу содержимого в подвздошную кишку. Поэтому конечный отдел подвздошной кишки, **баугиниева заслонка**, образует клапан, который выдерживает давление в слепой кишке, достигающее 40 мм рт. ст. Из-за этого барьера количество бактерий в подвздошной кише в 10^5 раз ниже, чем в слепой кишке.

38.9. Кишечная непроходимость

При кишечной непроходимости содержимое кишечника не может транспортироваться по нему. Результатом является задержка стула и газов. Это может быть связано с механической обструкцией (механическая непроходимость) или с нарушением моторики (функциональная или паралитическая кишечная непроходимость):

- Причинами механической непроходимости кишечника являются закупоривание его просвета (например, желчными камнями или опухолью), инвагинации или перекручивание кишечника, шрамы и грыжи.
- Функциональная непроходимость может возникать после абдоминальных хирургических вмешательств, при остром панкреатите (см. 38.6), в результате окклюзии брыжеечных сосудов и при прочих нарушениях рефлекторных механизмов.

Последствиями оказываются повреждения слизистой оболочки кишечника, нарушения секреции и абсорбции с притоком жидкости плазмы в просвет кишечника. Застой содержимого кишечника приводит к патологической бактериальной колонизации и высвобождению бактериальных токсинов, в результате чего может быстро развиться комбинированный (гиповолемический, септический и токсический) сосудистый шок.

Секреция в тонком кишечнике

! Слизистая оболочка тонкого кишечника ежедневно производит 2,5–3 л секрета, насыщенного бикарбонатом и муцинами.

Образование секрета. В период голодаания секрет кишечника в основном является результатом динамического равновесия между поступающей и выделяющейся жидкостью. Ежедневно образуется в среднем 2,5–3,0 л кишечного сока. **Бокаловидные клетки** ворсинок и либеркюновы крипты, как и Бруннеровы железы двенадцатиперстной кишки (см. ниже), производят **муцины**, покрывающие эпи-

телий желеобразным слоем (*unstirred layer*) (разд. 3.2). Муцины защищают эпителий кишечника от протеаз, а также от кислого химуса в двенадцатиперстной кишке и способствуют беспрепятственному скольжению содержимого кишечника.

Основные клетки крипты тонкого кишечника выделяют изотоничный плазме раствор NaCl (разд. 38.2). Cl^- при этом выделяется апикальными каналами CFTR-типа (цАМФ-зависимые) или CaCC-типа (Ca^{2+} -зависимые), которые активируются ВИП или ацетилхолином (рис. 3.4). Na^+ пассивно выделяется параклеточным путем, а вода пассивно выделяется параклеточно и трансклеточно через аквапорины.

Бруннеровы железы двенадцатиперстной кишки вырабатывают щелочной секрет, содержащий муцины и бикарбонат. Секреция HCO_3^- в просвет, как и в эпителии поджелудочных желчных протоков, происходит путем обмена $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, который работает за счет Na^+/H^+ -антитортера и Na^+/K^+ -АТФазы в базолатеральной мемbrane (рис. 3.6). Механизмы секреции HCO_3^- за счет обмена $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ и HCO_3^- -каналы в **эпителиальных клетках** крипты двенадцатиперстной кишки представлены в табл. 38.1.

■■■ Кишечный сок почти не содержит ферментов. Однако в результате слущивания слизистых клеток в просвет кишечника, происходящего под действием пищевой кашицы, могут высвобождаться вторичные ферменты, расположенные в щеточной кайме клеток.

Регуляция секреции кишечника. Процессы секреции и абсорбции в тонком кишечнике регулируются как **нейронально**, так и **гуморально**. Подслизистая оболочка содержит большое количество хемо- и механорецепторов, которые реагируют на изменения состава содержимого кишечника (концентрацию аминокислот, pH и др.) или на раздражение. В ходе локальных рефлексов происходит активация эфферентов, идущих к клеткам желез (рис. 38.19). Эти волокна являются либо холинергическими, либо НАНХ, содержащими ВИП как нейромедиатор. Наряду с эпителиальными клетками они действуют на гладкомышечные клетки, клетки иммунной системы, эндокринные и паракринные клетки, а также мелкие кровеносные сосуды. Такое разнообразие мишней объясняет широкий спектр возможностей регуляции секреции кишечника.

Медиаторы воспаления (цитокины, гистамин, серотонин, простагландин E_2 , лейкотриены, брадикинин и др.), **гастроинтестинальные гормоны** (секретин, гастрин, ХЦК) и **нейромедиаторы** (ВИП, субстанция P, нейротензин) усиливают секрецию кишечника. Блуждающий нерв или ацетилхолин также стимулируют секрецию. Эфферентные нейроны ауэрбахового сплетения вместе с соматостатином или опиоидами, выступающими в качестве нейромедиаторов, активация постгангилонарных

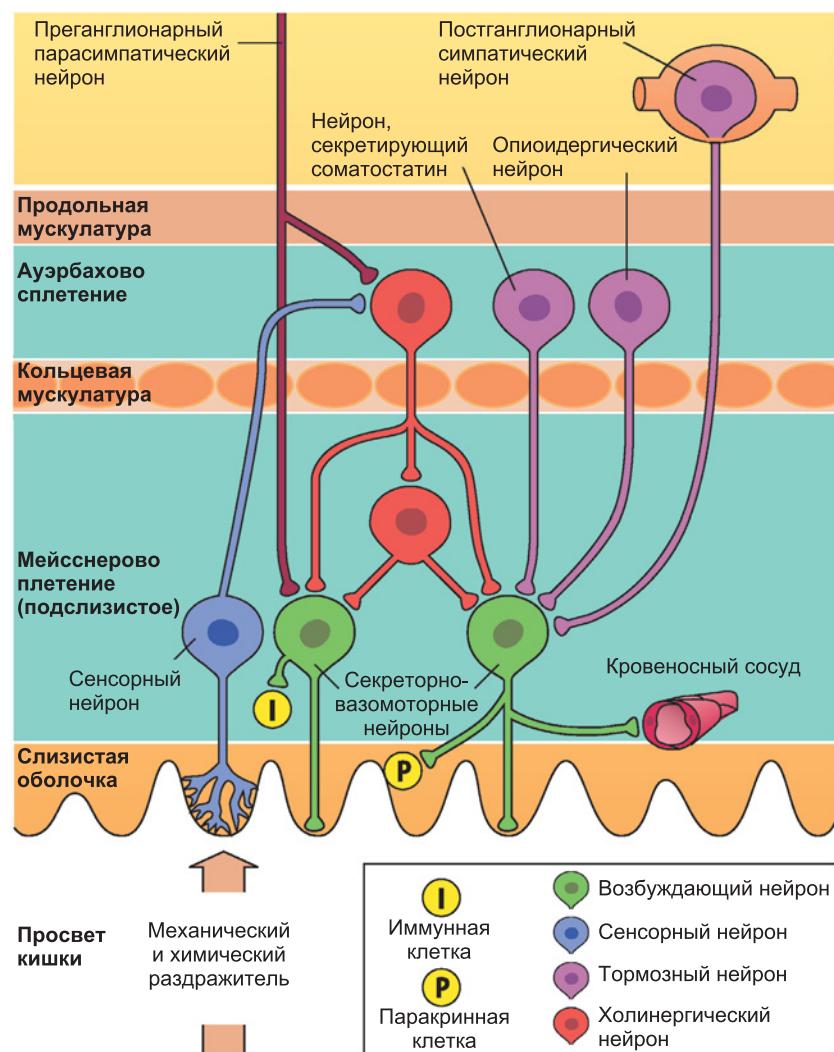


Рис. 38.19. Модель нейронной регуляции секреции тонкого кишечника. Секреторно-вазомоторные нейроны подслизистого сплетения активируют наряду с клетками желез гладкие мышечные клетки мелких сосудов, клетки иммунной и защитной систем, а также эндокринные и паракринные клетки. Эфферентные нейроны ауэрбахово сплетения с соматостатином или опиоидами, выступающими в качестве нейромедиаторов, и симпатиков, угнетают экскреторные нейроны подслизистого сплетения, а блуждающий нерв активирует их. (По данным: Sellin in Slaisenger и Fordtran, 2002)

симптических волокон или норадреналин оказывают угнетающее действие на возбуждающие нейроны подслизистого сплетения и соответственно на секрецию.

38.10. Диарея

Диареей (поносом) называют частое испражнение (> 3 раз в сутки) слабовязким стулом. Наиболее распространены секреторная и осмотическая диарея. Сильная диарея может привести к развитию гиповолемического шока или нереспираторного ацидоза в результате потери большого количества жидкости, электролитов и HCO_3^- .

- При секреторной диарее бактериальные токсины посредством активации Cl^- -каналов увеличивают секрецию Cl^- настолько, что развивается

- опасная для жизни диарея. Среди наиболее известных вызывающих ее ядов называют токсины холерного вибриона и сальмонеллы (ЦАМФ-опосредованный эффект), а также патогенных штаммов кишечной палочки (ЦАМФ- или ЦГМФ-опосредованный эффект). Опухоли, производящие ВИП и серотонин, тоже могут вызывать повышенную секрецию жидкости и, таким образом, ускоренное прохождение пищи через кишечник посредством активации Cl^- -каналов ЦАМФ или ионами Ca^{2+} .
- Оsmотическая диарея может быть вызвана поглощением трудноабсорбируемых веществ (например, некоторые слабительные, такие как сорбитол или соли магния), которые осмотически активны в тонком кишечнике (это приводит к притоку жидкости в просвет кишечника).

Помимо этого, нарушение абсорбции моносахаридов с сопутствующей недостаточной абсорбцией Na^+ и жидкости, а также нарушение абсорбции длинноцепочечных жирных кислот могут привести к диарее.

Коротко

Тонкий кишечник

В результате ритмичных сегментаций и маятникообразных движений стенок кишечника, а также поршневидных сокращений ворсинок в тонком кишечнике осуществляется перемешивание содержимого с пищеварительными соками. Пропульсивная перистальтика продвигает содержимое кишечника в аборальном направлении.

Эта активность регулируется прежде всего пейсмекерами и энтеральной нервной системой. Парасимпатическая нервная система и симпатическая нервная система оказывают только модулирующее влияние.

Секрет тонкого кишечника

Слизистая оболочка тонкого кишечника ежедневно вырабатывает 2,5–3 л сока. **Муцины**, образованные бокаловидными клетками и Бруннеровыми железами, имеют прежде всего защитные функции. Кроме того, Бруннеровы железы вырабатывают щелочной секрет, насыщенный бикарбонатом. Основные клетки крипты тонкого кишечника выделяют изотоничный плазме раствор NaCl , не содержащий ферментов, а эпителиальные клетки крипты двенадцатиперстной кишки – ионы HCO_3^- .

Секреция активируется локальными рефлексами через эfferенты энтеральной нервной системы, иннервирующие железы. В регуляции секреции принимают участие гастроинтестинальные гормоны, нейромедиаторы и вегетативная нервная система.

ляет примерно 20–35 ч (с разбросом от 5 до 70 ч; разд. 38.2). У женщин транзитный период примерно на 35% дольше, чем у мужчин. При этом возможно, что непереваренные частицы пищи, которые продвигаются по центральной части толстого кишечника, появляются в стуле даже через несколько часов после ее приема, тогда как другие остаются в кишечнике (см. ниже) и выводятся только через неделю или еще позже.

Наиболее распространенными формами движений в толстом кишечнике являются **сегментации**, которые перемешивают содержимое кишечника. Они основываются на автоматии пейсмекеров (*slow waves*; разд. 38.2). В отличие от тонкого кишечника волны в толстом кишечнике обладают самой низкой частотой в проксимальном отделе слепой кишки (приблизительно 8 в минуту) и достигают максимума в дистальном отделе толстого кишечника (приблизительно 15 в минуту). Основная зона пейсмекеров предположительно расположена в дистальном отделе толстого кишечника, откуда волны сокращения кольцевой мускулатуры проходят как в обратную сторону («антиперистальтика»), так и в аборальном направлении. Таким образом, содержимое кишечника в слепой кишке и в нисходящей части толстого кишечника накапливается в течение долгого времени и затем уплотняется (**функция накопления**).

Сегментации приводят к кольцевым перетяжкам кишечника и вместе с постоянно повышенным тонусом трех лентовидных полос продольной мускулатуры (тений) обеспечивают попадание химуса в выпячивания стенки (**гаустры**). Холинергические парасимпатические эfferенты стимулируют моторику, НАНХ-нейроны с медиаторами ВИП, НО и АТФ, наоборот, угнетают ее. В гаустрах содержимое сохраняется в течение долгого времени, что обеспечивает эффективное всасывание электролитов, воды и короткоцепочечных монокарбоновых кислот, образующихся при бактериальном распаде углеводов, а также бактериальную обработку невсасываемых частиц пищи. Сокращения кольцевой мускулатуры продолжаются на одном и том же месте в течение длительного периода, из-за чего складывается впечатление, что это сформированные структуры. Они притормаживают содержимое кишечника, препятствуя слишком быстрому переходу в прямую кишку, исчезают и снова возникают в соседних областях, в результате чего содержимое активно перемешивается.

При (патологически) сниженном сегментальном сокращении, т. е. при отсутствии сопротивления кольцевидных сокращений, жидкое содержимое из слепой кишки проникает в прямую кишку и вызывает понос (**функциональную диарею**, возникающую вследствие повышенного тонуса симпатической системы при страхе, испуге или стрессе).

38.8. Толстый кишечник и прямая кишка

Моторика толстого кишечника

! В толстом кишечнике его содержимое перемешивается, уплотняется и накапливается; возникающие 3–4 раза в день пропульсивные движения масс могут быть связаны с позывом к дефекации и опорожнением кишечника.

Движения перемешивания. Основные компоненты подвижности толстого кишечника длиной 1,2–1,5 м являются **непропульсивными**. Отсюда выделяют **длинные транзитные периоды**, которые имеют значительные межвидовые и внутривидовые различия. В зависимости от состава пищи или психического состояния время прохождения пищи у здорового взрослого человека в среднем состав-

Пропульсивные движения. Перистальтические волны редко возникают в толстом кишечнике. Зато возникают **пропульсивные движения масс**, особенно после приема пищи, которые отвечают за транспорт содержимого кишечника от проксимального отдела толстого кишечника в сигмовидную кишку. Движения масс начинаются с прекращения сегментаций и расслабления теней. Наконец, на относительно длинном участке проксимального толстого кишечника длиной 50 см возникает волна сокращения и продолжается по направлению к анусу, причем длина волны уменьшается до 20 см. Таким образом, каловые массы продвигаются по расслабленным участкам, расположенным аборально. Такие движения в среднем возникают 3–4 раза в день и могут быть связаны с последующими позывами на дефекацию (см. ниже). Ночью они не возникают, зато появляются утром после пробуждения и часто после еды. Движения масс обычно начинаются в поперечной части ободочной кишки после приема богатой энергией пищи (прежде всего жирной) и при повышенной концентрации ХЦК в плазме крови.

Пропульсивные движения масс, вероятно, находятся под контролем **вегетативной нервной системы**. Холинергические парасимпатические эfferенты блуждающего нерва или крестцового сплетения, скорее всего, отвечают за возникновение движений масс. За исходящую волну расслабления — при участии **энтеральной нервной системы** — ответственны НАНХ-нейроны или их медиаторы (ВИП, NO, АТФ).

В отличие от тонкого кишечника в толстом кишечнике в межпищеварительной фазе не образуется мигрирующий моторный комплекс (ММК).

Удержание кишечником каловых масс и дефекация. Когда каловые массы попадают в прямую кишку, выполняющую накопительную функцию и закрытую снаружи двумя сфинктерами, то рецепторы растяжения в аноректальной стенке кишечника возбуждаются, активируя эfferентные НАНХ-нейроны энтеральной нервной системы за счет локального рефлекса. Нейроны вызывают расслабление **мышцы внутреннего анального сфинктера**, высокий тонус которого (50–90 мм рт. ст.) поддерживается α_1 -адренергическим действием симпатической системы. При поступлении небольших каловых масс в верхнюю часть анального канала содержимое определяется как газы или стул нормальной консистенции, одновременно происходит повышение тонуса **мышцы внешнего анального сфинктера** на 15–20 мм рт. ст., что вызывает **позвык к дефекации**. При жидком содержимом кишечника возможность удержания от дефекации значительно ограничена.

Позвык на дефекацию можно подавить произвольно. В этом случае внутренний сфинктер снова сокращается, и прямая кишка приспосабливается

к увеличенному количеству содержимого (максимальное наполнение примерно 2 л).

Внешний анальный сфинктер расслабляется только тогда, когда должна произойти осознанная дефекация. Она происходит при расслаблении обоих сфинктеров и мускулатуры таза, а также при одновременном рефлекторном сокращении сигмовидной кишки. Процесс дефекации поддерживается произвольным повышением внутрибрюшного давления (брюшного пресса) и группировкой (выпрямлением под аноректальным углом).

Ежедневный объем стула при сбалансированном «европейском» питании составляет 100–150 г. Он, как и время прохождения пищи, зависит от состава пищи и может увеличиваться до 500 г при употреблении пищи, насыщенной клетчаткой. **Частота дефекации** может варьировать от 3 дефекаций в день до 3 в неделю.

Секреция толстого кишечника

■ Слизистая оболочка толстого кишечника вырабатывает небольшие объемы щелочного секрета, насыщенного муцинами, который нейтрализует содержимое толстого кишечника.

Всасывание, происходящее в эпителии толстого кишечника, значительно превышает секрецию крипт. Слизистая оболочка толстого кишечника обычно вырабатывает небольшие объемы щелочной изотоничной плазмы жидкости, содержащей муцины, HCO_3^- и K^+ . Повышение секреции вызывают дигидроксикислоты, попадающие в толстый кишечник из тонкого, а также ВИП, длинноцепочечные жирные кислоты, бактериальные эндотоксины и некоторые лейкотриены.

Секреция HCO_3^- в просвет, как и в Бруннеровых железах (разд. 38.7), эпителии поджелудочных (разд. 38.5) и желчных протоков (разд. 38.6) осуществляется за счет обмена $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$. Ионы K^+ , выделяемые эпителиальными клетками крипт в проксимальном отделе кишечника, проникают в просвет в основном по люминальному калиевому каналу, а в дистальный отдел — параклеточным путем. Интенсивность этих секреторных процессов значительно снижается от проксимального к дистальному отделу кишечника.

38.11. Запор

Причины. Под запором понимают задержку опорожнения кишечника (< 3 раз в неделю) с твердым стулом. В качестве причин рассматривают:

- диетические факторы (диета с низким содержанием клетчатки);
- интенсификация сегментации при так называемой спастической толстой кишке (синдром раздраженной толстой кишки);

- гормональные нарушения (например, гипотиреоз, разд. 21.3);
- препараты (например, опиаты);
- нейрогенные расстройства (например, отсутствие интрамуральных клеток ганглиев в прямой кишке при болезни Хиршпрунга);
- воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона);
- механические факторы (например, беременность).

Симптомы. К симптомам запора относят ощущение давления, вздутие живота, боль.

Коротко

Толстый кишечник и прямая кишка

Основные виды моторики кишечника имеют непропульсивный характер. Следовательно, наблюдаются относительно длительные транзиторные периоды.

Сегментации генерируются пейсмекерами. Они отвечают за перемешивание и непосредственно за уплотнение содержимого кишечника.

После приема пищи возникают **пропульсивные движения масс**, которые перемещают содержимое кишечника из толстого кишечника непосредственно в сигмовидную кишку. Они находятся под контролем вегетативной нервной системы. Регулятором является энтеральная нервная система.

Позывы на дефекацию и **дефекация** регулируются активностью энтеральной нервной системы, вегетативными и соматическими эфферентами.

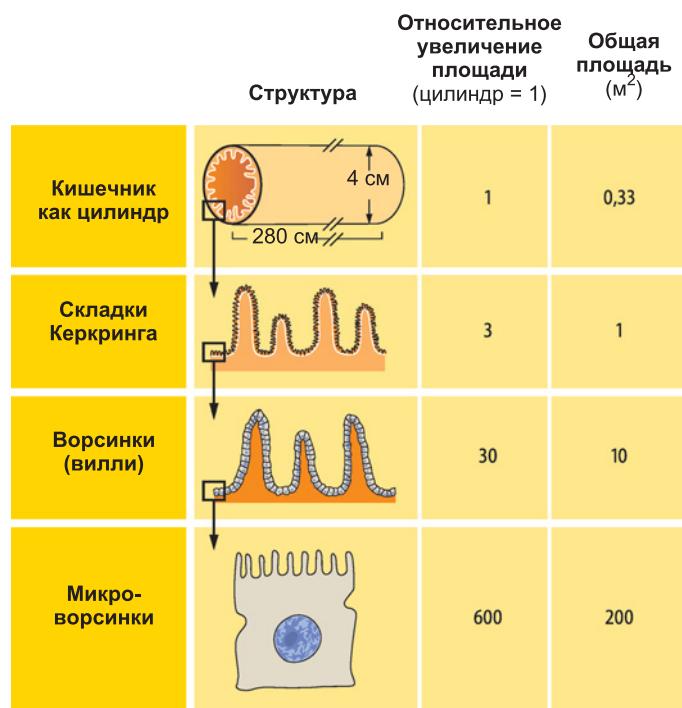


Рис. 38.20. Увеличение площади слизистой оболочки специальными морфологическими структурами

регенерации в криптах (с **плорипotentными соматическими стволовыми клетками**) в течение 24–36 ч еще недифференцированные призматические клетки мигрируют к окончанию ворсинок. По мере перемещения они созревают, формируя при этом специфические для пищеварения и всасывания ферменты и транспортные системы (каналы, переносчики, насосы) и в результате преобразуются во всасывающие **энтероциты** тонкого кишечника:

- всасывание частиц пищи преимущественно осуществляется на **концах ворсинок**;
- секреторная активность отмечается в **криптах**.

Через 3–5 дней клетки на концах ворсинок отмирают в процессе апоптоза, слущиваются и замещаются новыми. За этот период обновляется вся поверхность кишечника.

Кроме энтероцитов, слизистая оболочка содержит слизеобразующие **бокаловидные клетки** и различные эндокринные клетки (например, **APUD-клетки**, образующие серотонин). **M-клетки** относятся к лимфатическим тканям, ассоциированным с кишечником (разд. 38.11). **Клетки Панета** тоже обеспечивают защиту (образуют лизоцим и α -дефензины; разд. 24.1).

Кровоснабжение. Еще одним условием для эффективного всасывания в тонком кишечнике является адекватный транспорт абсорбированных веществ вместе с током крови. Для этого необходим относительно высокий уровень кровотока и его регуляция во время пищеварительной фазы. Между приемами пищи кровоснабжение составляет 0,3–0,5 $ml/g^{-1}/min^{-1}$. В стенке кишечника 75% крови притекает к слизистой оболочке, примерно 5% – к подслизистой

38.9. Абсорбция электролитов, воды, витаминов и железа

Слизистая оболочка кишечника

Слизистая оболочка кишечника является основным местом всасывания электролитов (60–100 г в день), воды (максимально 20 л в день), конечных продуктов пищеварения, микроэлементов и витаминов.

Увеличение площади. Поверхность, необходимая для эффективного всасывания, образуется в тонком кишечнике в результате формирования складок и ворсинок. На **рис. 38.20** показано, что площадь абсорбции цилиндрической трубы увеличивается в 600 раз за счет кольцевых складок Керклинга, ворсинок и микроворсинок (микровилли), в результате чего общая площадь поверхности составляет примерно 200 m^2 .

Строение слизистой оболочки тонкого кишечника. Эпителий тонкого кишечника относится к тканям, обладающим самой высокой скоростью деления и обмена в организме. От центра

оболочке и около 20% — к мышцам. Непосредственно после приема пищи кровоснабжение кишечника увеличивается от 3 до 5 раз в зависимости от состава и объема еды. В первую очередь усиливается кровоснабжение тех сегментов слизистой оболочки, которые контактируют с большей частью содержимого кишечника. Доля кровотока в слизистой оболочке увеличивается до 90%. В его регуляции принимают участие ХЦК, ВИП, НАНХ-нейроны и локальные метаболиты (например, аденоzin).

Функциональные свойства кишечного эпителия. В верхнем отделе тонкого кишечника до 90% транспорта веществ осуществляется не энтероцитами (трансклеточно), а параклеточным путем за счет пассивного транспорта по осмотическому, гидростатическому или электрохимическому градиенту (разд. 3.3). Способность веществ проходить через эпителий по параклеточному пути называется **пассивной проницаемостью**.

Параклеточная проницаемость. Проницаемость желудочно-кишечного тракта уменьшается от проксимального отдела к дистальному (рис. 38.21). Тощая кишка проницаема для частиц с максимальным диаметром 0,8 нм, подвздошная кишка — для частиц размером примерно 0,4 нм, толстая кишка — 0,22–0,25 нм. В связи с относительно большими промежутками в тонком кишечнике происходит эффективное поступление воды из просвета кишечника в щель между энтероцитами. Поэтому из транспортируемых жидкостей под действием осмоса может выделяться столько воды, что произойдет изотоничное плазме всасывание. В слизистую оболочку ободочной кишки, напротив, поступает намного меньше воды. Поэтому в ободочной кише происходит всасывание гипертонического плазмы раствора.

	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Толстый кишечник
Диаметр поры плотных контактов	0,75–0,8 нм	0,3–0,35 нм	0,2–0,25 нм
Проницаемость	высокая	средняя	ограниченная
Электрическое сопротивление	низкое	среднее	высокое
Разность потенциалов	0–3 мВ	1–6 мВ	20–40 мВ

Рис. 38.21. Пассивная проницаемость эпителия в зависимости от величины поры плотных контактов. Величина поры увеличивается в кишечнике от проксимальных отделов к дистальным; разница потенциалов между эпителиями и электрическое сопротивление эпителия, наоборот, увеличивается от проксимального отдела к дистальному

Проницаемость кишечника определяет **транsepителиальное электрическое сопротивление**. В кишечном тракте оно снижается от проксимального отдела к дистальному. В тощей кише оно равно приблизительно $25 \text{ Ом}/\text{см}^2$, а в толстом кишечнике — $100–200 \text{ Ом}/\text{см}^2$. Сам энтероцит обладает очень высоким электрическим сопротивлением, поэтому эпителиальное сопротивление определяется параклеточным закорачиванием. Следовательно, уровень эпителиального сопротивления обратно пропорционален редкости **плотных контактов** (рис. 38.21).

Транsepителиальная разность потенциалов. В тонком и толстом кишечнике возникает транsepителиальная разность потенциалов. В основном потенциал поддерживается за счет **транспорта Na^+** из просвета к серозной оболочке. В соответствии с направлением транспорта Na^+ люминальная сторона эпителия заряжена отрицательно. Из-за снижающейся параклеточной проводимости транsepителиальная разность потенциалов увеличивается от оральной области (3 мВ в двенадцатиперстной кише) к аборальной (40 мВ в сигмовидной кише).

Абсорбция одновалентных ионов и воды

! Движущей силой большинства интестинальных процессов абсорбции является трансклеточный транспорт Na^+ , абсорбция K^+ , Cl^- и HCO_3^- осуществляется с помощью пассивного транспорта; вода выделяется вместе с осмотическим градиентом.

Транспортные механизмы кишечного эпителия незначительно отличаются от механизмов других эпителиев (более подробное описание см. в гл. 3.4).

Абсорбция Na^+ . Транспорт Na^+ имеет центральное значение для функции тонкого кишечника. В основном Na^+ отвечает за образование электрических и осмотических градиентов и принимает участие в транспорте других веществ. Абсорбция Na^+ очень эффективна. Из ежедневно потребляемых с пищей 100–200 ммоль Na^+ и выделяемых с соками 600 ммоль вместе со стулом из организма выходит только 5 ммоль натрия. Наибольшая часть всасывается в тонком кишечнике (около 85%), остальное (примерно 15%) — в толстом.

При различных механизмах транспорта Na^+ , осуществляющихся в энтероцитах, базолатеральная **Na^+/K^+ -АТФаза** обеспечивает первично-активный транспорт, поддерживая градиент концентрации Na^+ .

Усвоение Na^+ энтероцитами тонкого кишечника происходит на мемbrane щеточной каймы (см. Приложение, табл. A10):

■ посредством **электрогенного симпорта** (прежде всего постпрандиального); в мемbrane щеточной каймы расположены различные **симпортеры Na^+ и его субстратов**. Из них энергия градиента Na^+

(140 ммоль/л в просвете, 15 ммоль/л внутри клетки) используется для вторично-активного транспорта и накопления субстратов в клетке (рис. 3.3). Из клетки субстраты транспортируются в межклеточное пространство через переносчики в базолатеральной мембране. Наряду с глюкозой, галактозой, различными аминокислотами, фосфатом, сульфатом и желчными кислотами этот транспортный механизм используют некоторые водорастворимые витамины (см. Приложение, табл. А10);

■ посредством **электронейтрального транспорта** (получение Na^+ и Cl^- в межпищеварительной фазе) при участии ассоциированных Na^+/H^+ -**антитортера** и $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -**антитортера** (рис. 3.6).

В связи с высокой проницаемостью верхней части тонкого кишечника во время межпищеварительной фазы 85% абсорбции Na^+ осуществляется **пассивно**, а именно параклеточным путем за счет растворного привлечения (конвекция; разд. 3.3); только 15% транспортируется представленными выше механизмами. После приема пищи лишь около 40% всасывается пассивно, остальное — вторично-активным транспортом.

В **толстом кишечнике** мембранны образуют в 3–4 раза более плотные контакты, поэтому здесь преобладает трансклеточное всасывание. В проксимальном отделе кишечника Na^+ прежде всего перемещается в клетку вторично-активным путем по ассоциированным Na^+/H^+ - и $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -**антитортерам**, в дистальном отделе, как и в собирательной трубочке почек, электрогенным способом через **натриевые каналы**. Альдостерон стимулирует абсорбцию Na^+ в толстом кишечнике, поскольку увеличивает количество натриевых каналов (ингибируемых амилоридом) и повышает активность базолатеральной Na^+/K^+ -АТФазы. Всасывание Na^+ и Cl^- в подвздошной кишке и проксимальном отделе кишечника угнетается токсинами патогенных колибактерий.

Абсорбция K^+ и Cl^- . **Абсорбция K^+** в тощей и подвздошной кишке в основном происходит за счет привлечения параклеточным путем из просвета в интерстиций. В толстом кишечнике K^+ , выделяемый эпителиальными клетками крипт, частично снова абсорбируется эпителием, прежде всего при дефиците K^+ . Абсорбция здесь осуществляется посредством первично-активного транспорта через апикальную H^+/K^+ -АТФазу (сравните протонный насос в обкладочных клетках желудка; разд. 38.4).

Абсорбция Cl^- в верхнем отделе тонкого кишечника преимущественно осуществляется пассивно через **плотные контакты** или трансклеточно через хлорные каналы за счет **трансэпителиальной разницы потенциалов** (с отрицательным просветом). В подвздошной кишке и толстом кишечнике, где мембранны клеток плотно контактируют, Cl^- лишь частично всасывается параклеточным путем.

Как правило, он транспортируется вторично-активным $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -**антитортером**. Одновременно выделяемый HCO_3^- используется для захвата H^+ из короткоцепочечных органических кислот (прежде всего жирных кислот), которые образуются при расщеплении бактериями трудноусваиваемых углеводов.

Брожденный дефект антитортера приводит к «хлоридной диарее» (хлоридорее). Нарушение абсорбции Cl^- приводит к поносам, недостаточному выделению HCO_3^- и метаболическому алкалозу.

Абсорбция HCO_3^- . Бикарбонаты выделяются в просвет в двенадцатиперстной, подвздошной кишке и толстом кишечнике. В тощей кишке, наоборот, осуществляется **абсорбция HCO_3^-** . Бикарбонат из пищи и секретов желез (секрет поджелудочной железы и бруннеровых желез, желчь) может превращаться в CO_2 под действием карбоангидразы, расположенной в микроворсинках (рис. 3.6). Таким образом, парциальное давление CO_2 в люмене повышается до 300 мм рт. ст., что приводит к диффузии CO_2 в клетку. В энтероцитах под воздействием карбоангидразы снова образуется HCO_3^- и, наконец, базолатеральным путем транспортируется в интерстиций через $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -симпортер и/или $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -антитортер.

Абсорбция воды. В среднем через тонкий кишечник ежедневно проходит 9 л воды, из них примерно 1,5 л поступает из пищи и около 7,5 л из выделений желез и кишечника (рис. 38.1). Более 85% этого объема абсорбируется тонким кишечником: примерно 55% двенадцатиперстной кишкой и тощей кишкой, а 30% подвздошной кишкой. Остаток (около 1,3 л) всасывается слизистой оболочкой толстого кишечника, и только около 1% (примерно 100 мл) выходит из кишечника со стулом.

Движение воды через мембранные контакты (параклеточно) и через аквапорины (трансклеточно) осуществляется только одновременно с транспортом растворимых веществ, электролитов и неэлектролитов. Проницаемость слизистой оболочки для воды и растворенных веществ в **верхней части тонкого кишечника** достаточно высока. Отклонения осмолярности содержимого двенадцатиперстной кишки от осмолярности плазмы выравниваются в течение нескольких минут. Эпителий тонкого кишечника не способен образовать осмотический градиент. В связи с этим вода выделяется в люмен кишечника при гиперосмолярном содержимом, а при наличии гипоосмолярного содержимого она быстро абсорбируется.

В **толстом кишечнике** проницаемость значительно меньше, чем в верхнем отделе тонкого кишечника. Поскольку кишечные бактерии образуют дополнительные осмотически активные вещества (например, короткоцепочечные органические кислоты), между слизистой оболочкой и люменом кишечника образуется осмотический градиент,

а фекалии становятся гиперосмолярными (около 360 мосмоль/л).

Абсорбция кальция, магния и фосфата

! Абсорбция кальция и фосфата стимулируется гормоном D₃ (кальцитриолом); железо абсорбируется в двухвалентной форме.

Абсорбция кальция. Ежедневно в организм попадает примерно 1 г кальция, прежде всего с молоком и молочными продуктами (например, казеин в сыре). Из таких кальций-белковых комплексов при достаточно кислом рН желудка выделяются ионы Ca²⁺, из которых 30% абсорбируется в верхней части тонкого кишечника, остальная часть выделяется с фекалиями.

При низкой концентрации Ca²⁺ в содержимом кишечника абсорбция осуществляется через **кальциевые каналы** апикальной мембранны в цитозоль энteroцитов, расположенных в двенадцатиперстной кишке. В цитозоле Ca²⁺ сразу соединяется со специфическим белком (**кальбиндином**), не повышая концентрацию свободных ионов Ca²⁺. В результате Ca²⁺ перемещается к базолатеральной мемbrane и выводится в интерстиций под воздействием **Ca²⁺-АТФазы** или **3Na⁺/Ca²⁺ обменника** (см. Приложение, табл. А10). Гормон D₃ (кальцитриол; разд. 31.2) стимулирует апикальные кальциевые каналы, синтез кальбиндина, а также активность Ca²⁺-АТФазы и **3Na⁺/Ca²⁺-обменника**. Паратгормон стимулирует образование D₃ в почках и опосредованно усиливает абсорбцию Ca²⁺ в кишечнике.

При высокой концентрации Ca²⁺ в содержимом кишечника Ca²⁺ может всасываться пассивно параклеточным путем. **Пассивная абсорбция** не ограничена двенадцатиперстной кишкой, а может осуществляться по всему тонкому кишечнику.

Абсорбция магния и фосфата. Вместе с пищей ежедневно поглощается 0,3–0,5 г **магния**. Из них примерно 40% усваивается. Абсорбция Mg²⁺ осуществляется во всем тонком кишечнике через апикальные каналы и посредством параклеточного пассивного транспорта.

Примерно 1 г неорганического **фосфата** ежедневно абсорбируется тонким кишечником через апикальную мембрану с помощью системы симпортера Na⁺ и фосфата (разд. 31.2). Гормон D₃ повышает активность этой транспортной системы и тем самым способствует усвоению фосфата.

Абсорбция витаминов и железа

! В нормальных физиологических условиях водорастворимые витамины усваиваются клеткой преимущественно через симпортеры, жирорастворимые — с помощью диффузии; абсорбция железа регулируется в зависимости от потребности.

Водорастворимые витамины. Витамины С, биотин и пантотеновая кислота в физиологических условиях абсорбируются вторично-активным транспортом, опосредованным симпортерами Na⁺, а ниацин через симпортер, связанный с H⁺ (рис. 38.22Б). Фолиевая кислота или фолат (полученный в результате гидролиза птероилполиглутамилфолата, содержащегося в пище, до птероилмо-

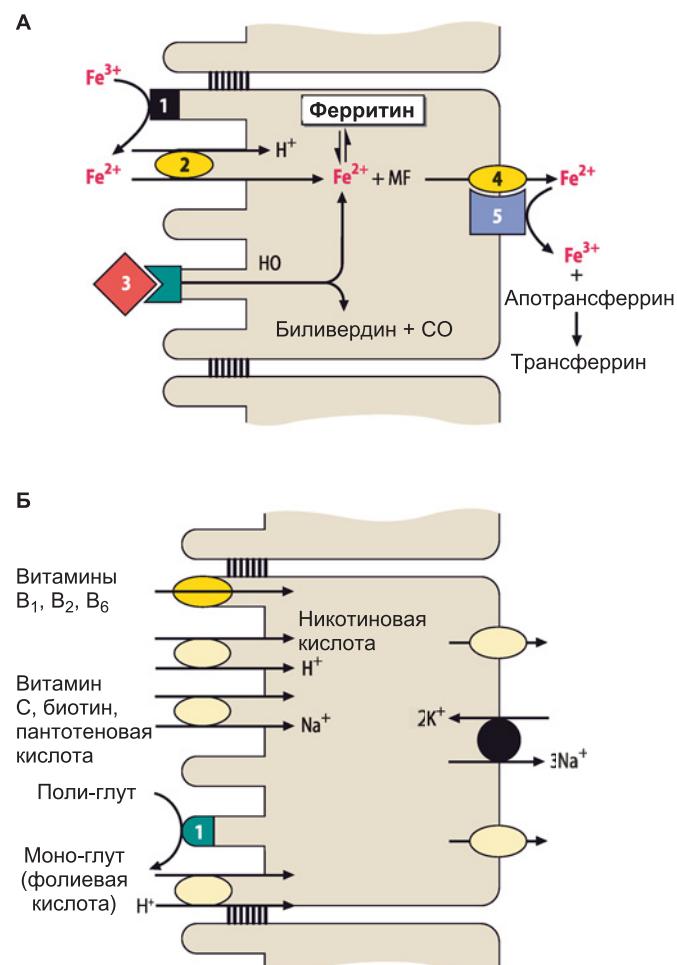


Рис. 38.22. Схематичное изображение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке и водорастворимых витаминов в верхней части тонкого кишечника. **А.** Абсорбция негемового железа (Fe²⁺) осуществляется в зависимости от потребности через транспортер ионов металла, связанный с H⁺ (2); абсорбция гема (3) в результате эндосцитоза. (1) — редуктаза железа, (4) — ферропортин, (5) — ферроксидаза (= гефестин). НО — гемоксигеназа; MF — мобильферрин. **Б.** Усвоение большинства растворимых водой витаминов (С, биотина, пантотеновой кислоты, ниацина) осуществляется через вторично-активный симпортер в верхнем отделе тонкого кишечника. Фолиевая кислота в первую очередь усваивается верхним отделом тонкого кишечника после гидролиза птероилполиглутамата (поли-глута) через симпортер фолата, H⁺, витамины B₁, B₂, B₆ также всасываются при участии переносчиков. (1) — γ-глутамилкарбоксипептидаза; Моноглут — птероил-моноглутамат (= фолат)

ноглутаматфолата ферментами щеточной каймы), прежде всего попадает в энтероциты через фолат, H^+ -симпортер.

Абсорбция витаминов B_1 , B_2 и B_6 осуществляется через специфические переносчики. **Витамин B_{12}** (в соединении с внутренним фактором) всасывается благодаря рецептор-опосредованному эндцитозу в слизистой оболочке подвздошной кишки (рис. 38.23).

Жирорастворимые витамины. В основном жирорастворимые витамины проникают в энтероциты путем диффузии, покидают их после соединения с хиломикронами в результате экзоцитоза на базолатеральной стороне и выделяются в лимфу кишечника (рис. 38.26).

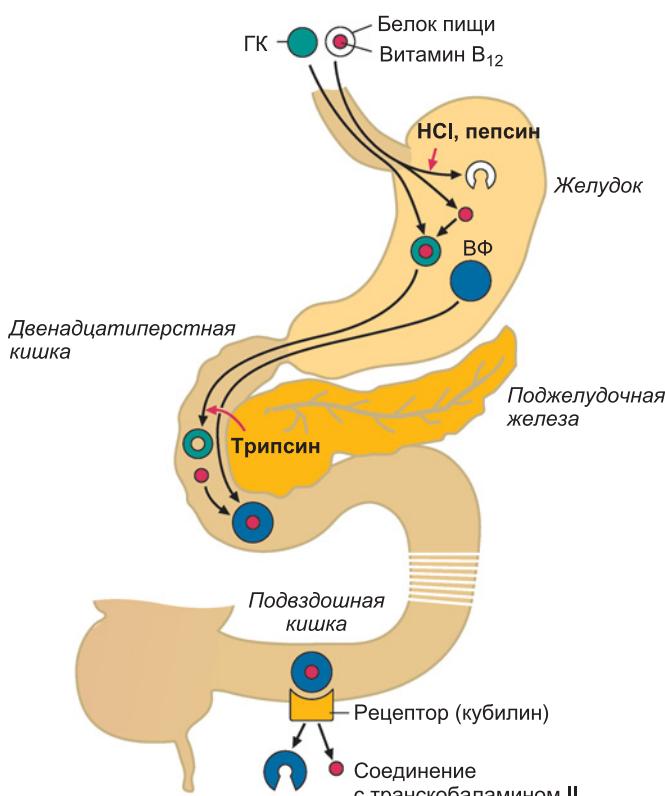


Рис. 38.23. Схематичное изображение абсорбции витамина B_{12} . Витамин B_{12} содержится в пище в свободном виде или в соединении с протеинами. Свободный витамин B_{12} связывается с гаптокоринами (ГК; R-протеины) слюны. Соединенный с протеином B_{12} вырабатывается в желудке под воздействием HCl и пепсина и в результате вступает в соединение с гаптокоринами. В двенадцатиперстной кишке трипсин B_{12} снова выделяется из этого комплекса; затем B_{12} усваивается трипсин-резистентным внутренним фактором (ВФ). Этот B_{12} -ВФ-комплекс стабилен по отношению к пептидазам и попадает в подвздошную кишку, где он абсорбируется под воздействием рецептор-управляемого эндоцитоза. После этого витамин B_{12} (соединенный с транскобаламином II) выделяется в процессе экзоцитоза в базолатеральной мемbrane

Абсорбция железа. В суточной дозе пищи содержится 10–20 мг железа, из которого абсорбируется 5% (у мужчин) или 10% (у женщин). При дефиците железа (например, после потери крови) может усваиваться до 25% пищевого железа. Железо из гемоглобина и миоглобина мяса абсорбируется легче, чем из вегетарианской пищи, поскольку в растениях оно часто образует комплексы (например, с фитиновой кислотой в зерновых продуктах, а также со щавелевой кислотой или танинами).

Свободное железо абсорбируется в форме Fe^{2+} . Поскольку большая часть железа находится в форме Fe^{3+} , сначала с помощью желудочной соляной кислоты оно должно выделиться из пищи и восстановиться до двухвалентного состояния. Это обеспечивают восстановители в пище (например, витамин C, цитрат, SH-группы в белках), а также редуктаза феррина в щеточной кайме. В кислой желудочной среде Fe^{2+} присоединяется к муцину, в результате чего растворяется и легче всасывается в двенадцатиперстной кишке.

Негемовое железо усваивается энтероцитами двенадцатиперстной кишки через Fe^{2+} , H^+ -симпортер (тип DMT1 = DCT1) апикальной клеточной мембранны (рис. 38.22 А). Экспрессия этого транспортера, который наряду с Fe^{2+} обеспечивает транспорт других важных микроэлементов (например, Zn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+}), изменяется в зависимости от количества железа в энтероцитах или во всем организме при участии белков, регулирующих обмен железа.

Для осуществления дальнейшего транспорта по цитозоли Fe^{2+} соединяется с **мобилферрином** («слизистым трансферрином»). Экспорт через базолатеральную мембрану осуществляется другой переносчик, **ферропортин**, активность которого может подавляться регуляторным пептидом **гепцидином**, синтезируемым клетками печени. Наконец, под действием медьсодержащей ферроксидазы (гехестин) Fe^{2+} окисляется до Fe^{3+} , которое в соединении с трансферрином плазмы по кровотоку проникает в клетки-мишени. Избыток железа соединяется в слизистой оболочке с **апоферритином** при образовании **ферритина**. Последний функционирует как накопитель.

Тем предположительно абсорбируется во всем тонком кишечнике посредством эндоцитоза и при питании, характерном для жителей центральной Европы, покрывает 20–35% потребности в железе. В результате деятельности **гемоксигеназы** в энтероцитах происходит выделение железа из порфиринового ядра (рис. 38.22 А).

Связанное с трансферрином железо усваивается путем рецептор-опосредованного эндоцитоза на апикальной мемbrane.

Коротко

Абсорбция электролитов, воды, витаминов и железа

Основная функция **тонкого кишечника** заключается в абсорбции воды, электролитов, питательных веществ, витаминов и микроэлементов. Необходимая для этих процессов площадь поверхности увеличена за счет многочисленных питательных складок, ворсинок и микроворсинок. Облегченное всасывание питательных веществ происходит благодаря достаточно высокой проницаемости эпителия тонкого кишечника. Соответственно его электрическое сопротивление и трансэпителиальная разность потенциалов имеют низкое значение.

В отличие от тонкого кишечника **эпителий толстого кишечника** обладает низкой проницаемостью а его электрическое сопротивление и трансэпителиальная разность потенциалов имеют сравнительно высокие значения.

Механизмы абсорбции

Процессы всасывания питательных веществ основываются на различных механизмах:

- **Абсорбция Na^+** в кишечнике является движущей силой для большинства происходящих там интестинальных транспортных процессов. Вначале под воздействием стимуляции базолатеральной Na^+/K^+ -АТФазы формируется градиент концентрации Na^+ , который впоследствии поддерживает электронейтральное усвоение Na^+ или электрогенный симпорт через мемрану щеточной каймы. Наряду с этим значительные количества ионов Na^+ могут транспортироваться пассивно по параклеточному пути.
- **Абсорбция K^+ , Cl^- и HCO_3^-** прежде всего осуществляется пассивно в верхнем отделе тонкого кишечника.
- Основной движущей силой для процессов **транспорта воды** является осмотический градиент, существующий между просветом кишечника и интерстицием.
- **Ионы Ca^{2+}** сначала диффундируют через кальциотриолзисимые кальциевые каналы апикальной клеточной мембранны, соединившись со специфическим белком, перемещаются в базолатеральную мембрану и затем проникают в интерстиций с помощью Ca^{2+} -АТФазы или $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника.
- **Фосфат** абсорбируется через систему Na^+ , фосфат-симпорта.
- Абсорбция большинства **водорастворимых витаминов** в организме осуществляется в верхнем отделе тонкого кишечника при участии специфических переносчиков.
- Витамин B_{12} усваивается подвздошной кишкой в процессе эндоцитоза.
- Жирорастворимые витамины А (в форме ретинола), D, E и К проникают в энтероциты в процессе диффузии.
- Абсорбция **негемового железа** осуществляется через протонсвязанный Fe^{2+} -симпортер, абсорбция гема и **железа в комплексе с трансферрином** — в процессе эндоцитоза.

38.10. Переваривание и абсорбция питательных веществ

Углеводы

Углеводы гидролитически расщепляются α -амилазой и олигосахаридами; в верхнем отделе тонкого кишечника осуществляется апикальная абсорбция глюкозы и галактозы Na^+ -симпортом, фруктозы — унипортером.

Углеводы в пище. Ежедневное потребление углеводов в развитых западных странах в среднем составляет 300–400 г. Это количество соответствует запасу энергии 5,1–6,8 МДж (1,22–1,62 Мкал). Таким образом, углеводы поставляют примерно половину энергии, необходимой для выполнения легкой физической работы. Состав углеводов выглядит следующим образом:

- наибольшая часть, примерно 60%, состоит из **крахмала** — полисахарида молекулярной массой 100–1000 кДа (крахмал на 80% состоит из **амилопектина** и на 20% из **амилозы**);
- примерно 30% приходится на **сахарозу**, которая перерабатывается в сахар из свекольного или тростникового сахара;
- примерно 10% приходится на **лактозу** (молочный сахар);
- наряду с дисахаридами небольшие количества моносахаридов употребляются в виде **глюкозы** и **фруктозы**;
- остальную часть пищевых углеводов образует животный **гликоген** (<1%), который по структуре родственен амилопектину.

Полостное переваривание углеводов. Содержащаяся в слюне и соке поджелудочной железы **α -амилаза** расщепляет α -1,4-связь внутри молекулы крахмала. В целлюлозе присутствует β -1,4-гликозидная связь между глюкозами, поэтому целлюлоза не гидролизуется α -амилазой. Расщепление целлюлозы частично осуществляется за счет бактериальных гликозидаз в толстом кишечнике. Конечными продуктами расщепления амилазы являются **мальтоза** и **мальтотриоза** (рис. 38.24А). Разветвленные амилопектины преимущественно поставляют **α -декстрин** и **мальтотриозу**. Оптимальный pH для α -амилазы составляет около 6,7–6,9. **Амилаза, содержащаяся в слюне**, может расщеплять до 50% крахмала, если пища пережевывается достаточно долго и расслоение химуса в начальном отделе желудка препятствует быстрой инактивации ферментов соляной кислотой. В двенадцатиперстной кишке переваривание крахмала осуществляется чрезвычайно быстро, поскольку **амилаза поджелудочной железы** образуется в избытке. Небольшая часть этой α -амилазы соединяется с гликокаликсом энтероцитов и начинает действовать оттуда. Тем не менее физиологическое значение этого мембра-

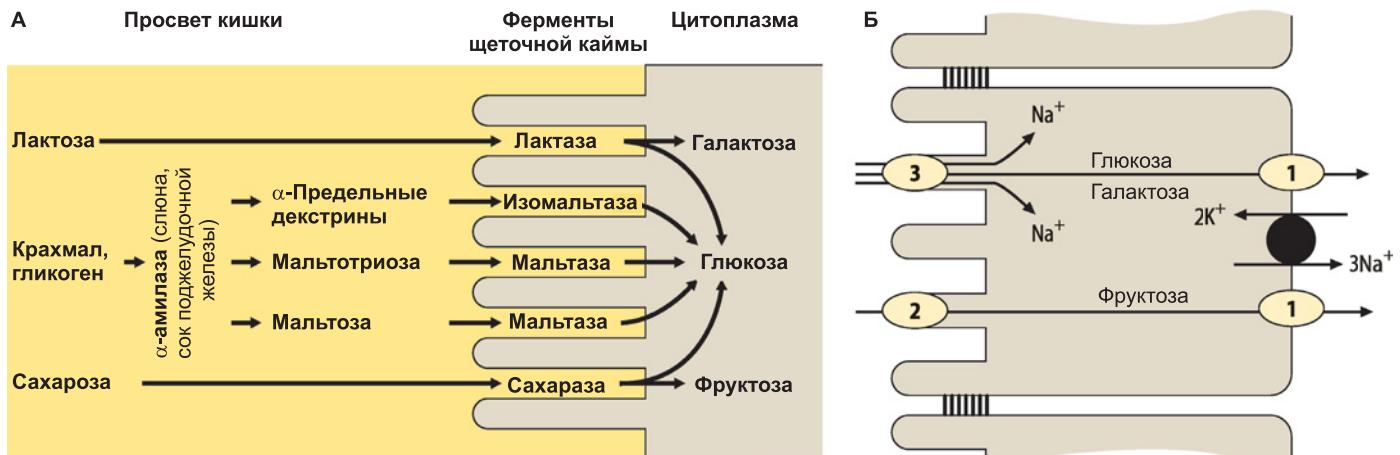


Рис. 38.24. Гидролитическое расщепление и абсорбция углеводов. А. Конечные продукты панкреатического переваривания углеводов и оба пищевых дисахарида расщепляются в мембране щеточной каймы на компоненты моносахаридов, из которых три центральных сахара состоят исключительно из глюкозы. Б. Механизмы абсорбции моносахаридов. (1) — GLUT2; (2) — GLUT5; (3) — SGLT1

ноустойчивого переваривания ограничено, что ясно благодаря десятикратному избытку амилазы в просвете кишечника.

Пристеночное пищеварение. Поскольку углеводы могут абсорбироваться только в виде моносахаридов, продукты распада амилазы должны распадаться и дальше. Это происходит под воздействием олигосахаридаз, расположенных в мемbrane щеточной каймы, активные гидролитические группы которых обращены к просвету кишечника. Их концентрация выше всего в тощей кишке, в двенадцатиперстной кишке и подвздошной кишке она ниже. Расщепление α -1,6 связей в разветвленных углеводах (амилопектине, гликогене) осуществляется под воздействием **изомальтазы** (олиго- α -1,6-глюказидазы), которая содержится в щеточной кайме. При продолжительном и обильном употреблении олигосахаридов в течение 2–5 дней может наступить адаптация, вызванная увеличением концентрации ферментов. Активность мембранных ферментов настолько велика, что усвоение углеводов лимитируется не гидролизом, а абсорбцией моносахаридов. Исключение составляет только **лактоза**, поскольку скорость ее гидролиза медленнее, чем абсорбция продукта ее распада — галактозы.

Достаточно распространенным нарушением является приобретенный **дефицит лактозы**, возникающий при различных заболеваниях кишечника. Он выражается в форме диареи, сопровождающейся метеоризмом, которая вызвана осмотическим действием неусвоенной лактозы (непереносимость лактозы молока и молочных продуктов). Генетически обусловленный дефицит лактозы, напротив, встречается в центральной Европе достаточно редко.

Абсорбция моносахаридов. Конечными продуктами гидролитического расщепления угле-

водов являются глюкоза, галактоза и фруктоза (рис. 38.24):

- Альдегексозы **глюкоза** и **галактоза** (конкурируя друг с другом) абсорбируются во вторично-активном симпорте с помощью Na^+ (табл. 38.3). Эта абсорбция происходит достаточно быстро и завершается в верхнем отделе тонкого кишечника. Максимум усвоения составляет около 120 г/ч. В результате быстрой абсорбции предотвращается возникновение гиперосмолярного содержимого кишечника. Оба моносахарида выделяются из энтероцитов через транспортер глюкозы 2-го типа на базолатеральной мембране (рис. 38.24Б).
- Абсорбция фруктозы осуществляется двумя униporterами трансэпителиально (рис. 38.24Б).
- Абсорбция **пентоз** рибозы и дезоксирибозы (продуктов расщепления нуклеиновых кислот) и маннозы происходит посредством диффузии.

Генетически обусловленный дефект транспортера SGTL 1 приводит к нарушению всасывания глюкозы или галактозы и к развитию осмотически обусловленной диареи, врожденный дефект переносчика GLUT5 приводит к нарушению усвоения фруктозы и тоже к диарее.

Белки

! Белки гидролитически расщепляются под воздействием эндо- и экзопептидаз, а также амино- и олигопептидаз; абсорбция ди- и трипептидов в тонком кишечнике происходит через H^+ -симпорт, усвоение L-аминокислот осуществляется минимум шестью различными транспортными системами.

Переваривание белков. Ежедневное потребление белков взрослым человеком должно составлять

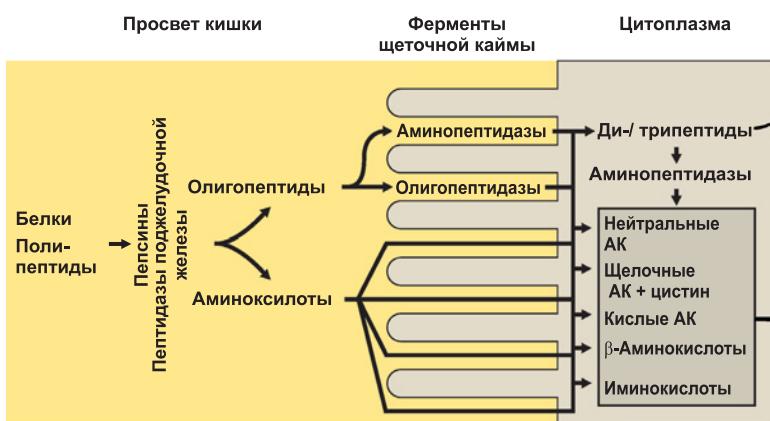
0,8–1,0 г/кг массы тела. Пищевой белок в первую очередь необходим для получения аминокислот (протеиногенных аминокислот), требующихся для биосинтеза новых белков, нужных организму. При осуществлении легкой физической работы он покрывает лишь 10–15% всей потребности в энергии. Почти такое же количество белка, как и вместе с пищей, проникает в просвет кишечника вместе с пищеварительными соками и слущенными энteroцитами. В желудке протеины денатурируются соляной кислотой, поскольку при обработке пищи денатурация происходит не всегда; денатурация сопровождается **расщеплением белков ферментами**. Однако здесь оно приобретает второстепенное значение, ведь лишь 12–15% пищевого белка гидролизуется **пепсинами**. Пациенты, у которых в желудке не вырабатывается пепсин, обладают вполне нормальным перевариванием белков, поскольку интенсивность протеолиза в тонком кишечнике чрезвычайно высока. Образование **пептидаз поджелудочной железы** начинается через 10–20 минут после приема пищи и продолжается до тех пор,

пока белки находятся в кишечнике. Некоторая доля ферментов выделяется вместе со стулом. На определении концентрации химотрипсина в кале основывается лабораторный метод оценки экзокринной функции поджелудочной железы.

Эндо- и экзопептидазы, содержащиеся в соке поджелудочной железы (разд. 38.5), расщепляют пищевые белки прежде всего на олигопептиды, состоящие максимально из 8 аминокислот. На дальнейших стадиях под воздействием ферментов щеточной каймы, **аминопептидаз** и **олигопептидаз**, олигопептиды примерно на 65% распадаются на ди- или трипептиды и на 35% на аминокислоты (рис. 38.25).

Абсорбция три- и дипептидов. В отличие от углеводов, которые способны усваиваться энteroцитами только в виде моносахаридов, ди- и трипептиды преимущественно стремительно усваиваются во время гидролиза белков и пептидов. Абсорбция осуществляется в форме **олигопептид**, **H⁺-симпортер** (рис. 38.25Б). В энteroцитах ди- и трипептиды в основном гидролизуются ци-

A



Б

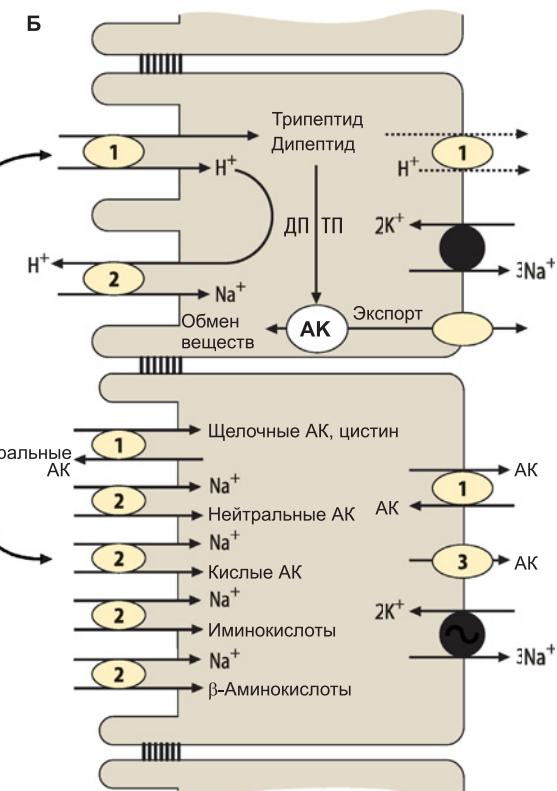


Рис. 38.25. Переваривание протеинов и абсорбция продуктов протеолиза. А. Люмен кишечника: расщепление белков и полипептидов на олигопептиды и аминокислоты. Мембрана щеточной каймы: дальнейшее расщепление олигопептидов под воздействием специфических пептидаз и усвоение ди- и трипептидов, а также аминокислот. Цитоплазма: расщепление ди- и трипептидов под воздействием пептидаз цитозоли на аминокислоты. Базолатеральная мембрана: выделение аминокислот из клетки в артериальную кровь. Б. (вверху) Абсорбция три- и дипептидов. (1) – олигопептид, H⁺-симпортер, (2) – Na⁺/H⁺-обменник. АК – аминокислоты, ДП – дипептидазы, ТП – трипептидазы. Б. (внизу) Абсорбция аминокислот через обмен аминокислот (1) и различные вторично-активные симпортеры Na⁺ (2). (3) – унипорттер аминокислот (AA⁺)

топлазматическими аминопептидазами в L-аминокислоты, которые затем транспортируются в интерстиций, проходя через базолатеральную мембрану. При этом аминокислоты появляются в артериальной крови в качестве конечного продукта переваривания белков.

Абсорбция аминокислот. Абсорбция L-аминокислот (AA) в энтероциты осуществляется через третично-активный антитортер аминокислот и различные электрогенные симпортеры Na^+ . Как в проксимальном канале почки, в мемbrane щеточной каймы содержатся многие **системы вторично-активного симпорта Na^+ , характерные для определенных групп метаболитов**, частично обладающие перекрывающейся специфичностью (табл. 38.3) для:

- большинства нейтральных AA⁰ (например, аланин, лейцин);
- щелочных (катионных) AA⁺ (аргинин, лизин);
- кислых (анионных) AA⁻ (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота);
- иминокислот (пролин, гидроксипролин);
- β -аминокислот (например, β -аланин, таурин).

В **AA-антитортерах** нейтральные AA⁰ аланин и глутамин часто выполняют функцию партнера по обмену. Так, катионные (щелочные) AA⁺ аргинин, лизин и орнитин, а также цистин заменяются нейтральными AA⁰ в апикальной мембране (рис. 38.25Б). Обмен стимулируется различными симпортерами Na^+ , аминокислот.

Все транспортные системы характеризуются тем, что для некоторых аминокислот определенной группы наблюдается конкурентное торможение абсорбции. Для транспорта через базолатеральную мембрану существует несколько систем обмена, унитортеров и симпортеров.

Ввиду генетических дефектов в апикальной мембране энтероцитов (например, в эпителии почечной трубочки) может не хватать некоторых транспортных систем. При **болезни Хартнупа** нарушена система симпорта Na^+ (B^0), необходимая для нейтральных аминокислот, а при «классической» **цистинурии** — обмен щелочных аминокислот и цистина (b^{0+}).

Места абсорбции. В двенадцатиперстной кишке абсорбируется 50–60% продуктов распада пищевого белка. На момент достижения подвздошной кишки усвоено уже 80–90% элементов белка, полученного экзогенно и эндогенно. В толстый кишечник попадает только около 10% непереваренного белка, который разрушается там бактериями. Ограниченнное количество белка выделяется вместе со стулом. Оно появляется из-за слущенных клеток и бактерий.

■ У новорожденных или грудничков (в меньшей степени у взрослых) незначительное усвоение целых белков энтероцитами происходит в результате **эндоцитоза**. Так иммuno-

глобулины способны попадать в организм грудничка с молоком матери. У взрослого человека такой способ абсорбции имеет большое значение с точки зрения иммунологии, поскольку он может привести к сенсибилизации и появлению реакций повышенной чувствительности.

Переваривание и абсорбция нуклеопротеинов. Нуклеопротеины расщепляются и абсорбируются так же, как и другие белки. Нуклеиновые кислоты, **DНК** и **РНК**, гидролизуются до нуклеотидов специфическими ферментами, вырабатываемыми поджелудочной железой, дезоксирибонуклеазой и рибонуклеазой. Под воздействием нуклеотидаз в мемbrane щеточной каймы происходит дальнейший распад нуклеозидов, которые способны всасываться тощей кишкой через унитортер. Однако нуклеозиды могут также расщепляться нуклеотидазой щеточной каймы. Соответствующие основания и пентозы усваиваются в тощей кишке вместе с фосфатом.

Липиды

! Жиры эмульгируются в двенадцатиперстной кишке, в процессе гидролиза расщепляются липазой поджелудочной железы, и продукты их распада сливаются с водорастворимыми смешанными мицеллами.

Пищевые жиры. В настоящее время ежедневное потребление жира среди населения развитых стран составляет около 60–100 г. Это количество удовлетворяет дневную потребность в энергии при выполнении легкой физической работы. Состав пищевых жиров выглядит следующим образом:

- Примерно 90% пищевых жиров составляют **триацилглицерины** (триглицериды), преобладающее большинство которых в свою очередь содержит **длинноцепочечные жирные кислоты** с 16 (пальмитиновая кислота) и 18 C-атомами (стеариновая, масляная и линолевая кислоты). Лишь небольшая часть приходится на **короткоцепочечные** (2–4 C-атома) и **среднеподцепочечные** (6–10 C-атомов) **триацилглицерины**.
- Остальные 10% пищевого жира состоят из **фосфолипидов** (в основном лецитина), **холестерина**, **эфиров холестерина** и **жирорастворимых витаминов**. Полинасыщенные жирные кислоты, такие как линолевая и линоленовая кислоты, образуются из фосфолипидов растительного происхождения. Они не образуются *de novo* (эссенциальные жирные кислоты).

Эмульгация и гидролиз. Для переваривания жиров пищевые липиды должны эмульгироваться в водной среде. Если pH в тонком кишечнике имеет щелочные значения, то грубо расщепленные в желудке жиры преобразуются в эмульсию, состоящую из капель величиной 0,5–1,5 мкм. Этот процесс происходит под действием белков, уже име-

ющихся продуктов расщепления жира и желчных кислот, а также силы трения вследствие подвижности кишечника. Расщепление триацилглицерина начинается уже в желудке под воздействием кислотостабильной липазы, вырабатываемой железами корня языка и основными клетками слизистой оболочки желудка (разд. 38.4). Длинноцепочечные жирные кислоты (>12 С-атомов) в верхнем отделе тонкого кишечника представляют собой адекватный раздражитель, необходимый для **выработки холецистокинина** из I-клеток слизистой оболочки и последующей стимуляции секреции поджелудочной железы и сокращений желчного пузыря.

Липаза поджелудочной железы состоит из двух компонентов: **колипазы**, которая активируется трипсином из про-колипазы и закрепляется на границе между водой и жиром, а также **липазы**, которая объединяется в один комплекс с колипазой и тем самым активируется. При начавшемся гидролизе триацилглицерина остатки жирной кислоты расщепляются в позициях C1 и C3, в результате чего образуются 2-моноацилглицериды (рис. 38.26). При выделении третьей молекулы жирной кислоты и глицерина полноценный гидролиз осуществляется лишь в некоторой степени. Липаза, выделенная поджелудочной железой, образуется в избытке, поэтому примерно 80% жира уже расщеплено, когда достигает среднего отдела двенадцатиперстной кишки. По этой причине нарушение переваривания жиров из-за недостатка липазы возникает только при полном угнетении секреции поджелудочной железы.

Кроме липазы действие на жир оказывают и другие жирорасщепляющие ферменты поджелудочной железы, которые также активируются трипсином. При наличии ионов Ca^{2+} и желчных кислот **фосфолипаза A₂** отщепляет от фосфолипида лецитина жирную кислоту, в результате чего образуется лизолецитин. Содержащийся в пище эфир холестерина расщепляется **холестеринэстеразой** на холестерин и свободные жирные кислоты (рис. 38.26).

Образование мицелл. Продукты липолиза преимущественно плохо растворяются в воде. Поэтому в водной среде содержимого кишечника они объединяются в многочисленные мицеллы, основа которых состоит из молекул желчной кислоты (рис. 38.16). Внутри мицелл сконцентрированы гидрофобные молекулы, а также длинноцепочечные жирные кислоты и холестерин, в то время как гидрофильные компоненты, например 2-моноацилглицериды и фосфолипиды, ориентированы на периферию. Благодаря такому строению смешанные мицеллы (диаметром 3–10 нм) вызывают повышение концентрации продуктов распада жира в просвете кишечника в 500–1000 раз.

■■■ В процессе липолиза размеры капель эмульсии жира уменьшаются. Образуются маленькие уни- или мультиамеральные капли, которые способны всасываться мембранный щеточной каймы. Это могло бы объяснить наблюдения, согласно которым 30% пищевых жиров может всасываться даже при отсутствии желчных кислот.

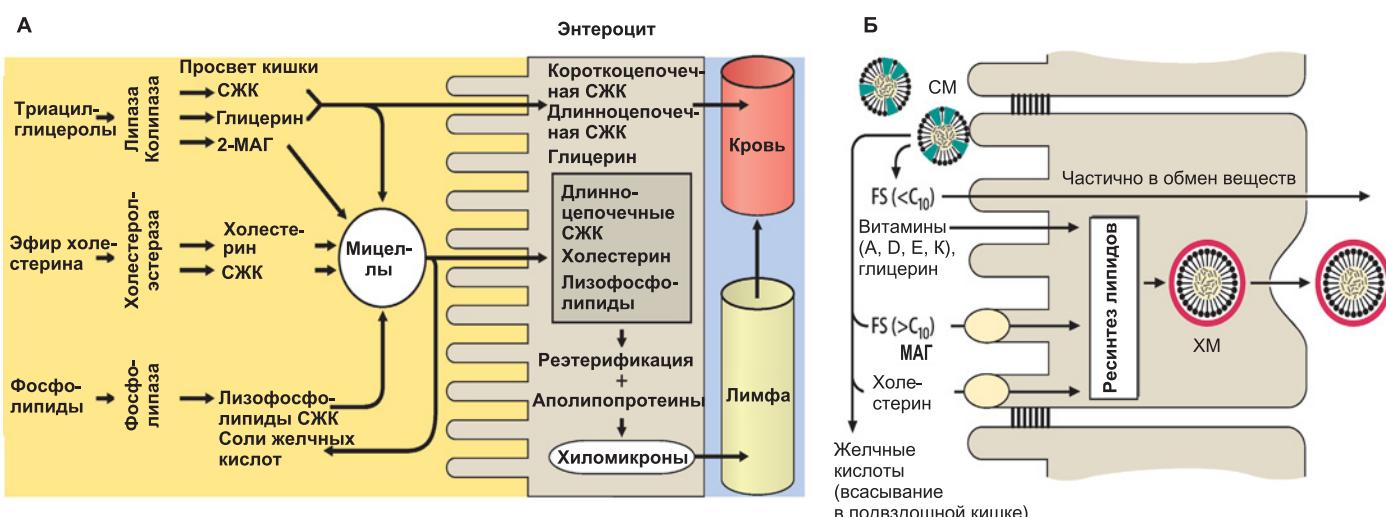


Рис. 38.26. Переваривание жиров и абсорбция продуктов липолиза. А. Под воздействием колипазы и липазы триацилглицериды расщепляются в лumenе кишечника на свободные жирные кислоты (СЖК) и 2-моноацилглицерин (2-МАГ), растворяются мицеллярно и из мицелл проникают в энтероциты. Б. Абсорбция продуктов липолиза. Короткоцепочечные и среднечепочечные свободные жирные кислоты выделяются в кровь непосредственно после абсорбции. Триацилглицериды, синтезированные в клетке из длинноцепочечных жирных кислот и 2-моноацилглицеридов, прикрепившись к белковой оболочке проникают в лимфу в виде хиломикронов. СМ — смешанные мицеллы; FS — жирные кислоты; МАГ — моноацилглицерол; ХМ — хиломикроны.

Абсорбция продуктов липолиза

! Короткоцепочечные и длинноцепочечные жирные кислоты диффундируют в энтероциты, а оттуда непосредственно в кровь; длинноцепочечные жирные кислоты и моноацилглицириды ресинтезируются в энтероцитах в триацилглицириды и, соединяясь в хиломикроны, выделяются в лимфу кишечника.

Абсорбция продуктов липолиза. Абсорбция липидов настолько эффективна, что более 95% продуктов их распада (но лишь 55% холестерина) всасывается двенадцатиперстной кишкой и начальным отделом тощей кишки. Выделение жира в стуле при среднем его потреблении составляет 5–7 г в день. При обезжиренной диете оно составляет только 3 г в день. Этот жир образуется из слущенных клеток и бактерий.

Абсорбция продуктов липолиза до сих пор еще неясна. Считается, что мицеллы в контакте с мембраной энтероцитов (в кислой среде) распадаются и выделяют свои компоненты. Короткоцепочечные и среднекепочечные жирные кислоты, а также глицерин диффундируют в энтероциты, а оттуда в воротную вену. Холестерин, моноацилглицирин и длинноцепочечные жирные кислоты, напротив, проникают в энтероциты посредством транспорта, осуществляемого переносчиками (рис. 38.26Б). Желчные кислоты при этом выделяются в просвет кишечника, где служат повторному образованию мицелл или абсорбируются терминальным отделом подвздошной кишки через симпорт Na^+ .

Холестерин, получаемый вместе с пищей (примерно 400 мг в день), перемешивается в верхнем отделе тонкого кишечника с холестерином желчи (примерно 900 мг в день). Как уже говорилось, примерно 700 мг в день абсорбируется и проникает в энтерогепатический цикл кровообращения, остальное (примерно 600 мг в день) выделяется вместе со стулом после бактериальной обработки в виде корпостанола (корпостерина). Он является биомаркером фекалий человека.

Ресинтез жиров. После прохождения через клеточную мембрану продукты распада жиров в энтероцитах переходят от белков, связывающих жирные кислоты, к гладкому эндоплазматическому ретикулу. После активации жирных кислот коэнзимом А осуществляется ресинтез триаглицирина. Реэтерификация холестерина происходит с участием ацилтрансферазы (ACAT). Подвздошная кишка снова оказывается в состоянии синтезировать небольшие количества холестерина.

Образование хиломикронов. Ресинтезированные триацилглицириды, фосфолипиды и эфир холестерина не могут выделяться из энтероцитов, прежде чем они не будут покрыты особой «оболочкой», которая наряду с холестерином и фос-

фолипидами содержит специальные апопротеины, образованные в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме.

Образуемые в результате **хиломикроны** имеют следующий состав:

- 85% триацилглициридов;
- 9% фосфолипидов;
- 4% холестерина или эфира холестерина, жирорастворимые витамины (A, D, E, K);
- 1–2% белка.

Их диаметр колеблется между 100 и 800 нм в зависимости от степени абсорбции жиров и скорости ресинтеза.

Хиломикроны образуются в комплексе Гольджи из секреторных везикул, которые сливаются с базолатеральной клеточной мембраной и выталкиваются во внеклеточное пространство в процессе экзоцитоза. Оттуда они транспортируются по центральному лимфатическому каналу и затем по грудному протоку. Хиломикроны являются самыми крупными частицами липопротеинов в плазме крови с минимальной плотностью ($< 0,95 \text{ г/мл}$). После приема жирной пищи они содержатся в плазме в таком количестве, что она становится мутно-белого цвета (гиперлипидемия пищеварения). Кроме хиломикронов в лимфе, а затем в кровь выделяются липопротеины, обладающие очень низкой плотностью, **липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)**, которые образуются в энтероцитах в промежутках между приемами пищи.

38.12. Мальассимиляция

Абсорбция в тонком кишечнике в основном может быть нарушена в двух случаях: при нарушениях пищеварения (мальдигестия) и при нарушениях абсорбции (мальабсорбция). В качестве общего термина для обоих типов нарушений используют понятие «мальассимиляция».

Мальдигестия. Нарушение образования и композиции ферментов в поджелудочной железе и слизистой оболочки тонкого кишечника, а также отсутствие желчных кислот приводят к нарушению переваривания отдельных компонентов пищи. Мальдигестия может быть врожденной (т. е. генетически обусловленной) или приобретенной. К врожденным дефектам относится врожденная недостаточность липазы и лактазы. Приобретенные расстройства включают недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы (панкреогенная мальдигестия) или прекращение секреции желчи (гепатогенная мальдигестия при обструкции желчных протоков или внутрипеченочный холестаз). Наиболее чувствительно к этим нарушениям переваривание жиров. Результатом является стул с повышенным содержанием жиров (стеаторея).

Мальабсорбция. Это связано с нарушением транспортных процессов или патологическими изменениями слизистой оболочки кишечника (напри-

мер, уменьшением площади абсорбции). Мальабсорбция может иметь несколько причин: генетические дефекты (например, дефекты транспорта аминокислот), хирургическое удаление частей тонкого кишечника ($> 40\%$), повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника (например, при нетропической спру, или целиакии), а также разрушение микроворсинок кишечника вследствие гиперчувствительности к глютену. Болезнь Крона, бактериальные инфекции, паразитарная инвазия или нарушение кровообращения в тонком кишечнике также могут привести к мальабсорбции.

Симптомы. Клинические симптомы одинаковы при обоих типах нарушений: потеря веса, дефицитные симптомы, диарея и стеаторея (жирный стул).

А-β-липопротеинемия. При редкой врожденной А-β-липопротеинемии нарушается синтез аполипопротеина В, необходимого для образования хиломикронов. Из-за этого аутосомно-рецессивного наследственного дефекта жиры могут абсорбироваться, но не удаляются из энтероцитов. Вследствие этого возникает гипохиломикронемия или гиполипидемия.

Коротко

Переваривание и абсорбция углеводов

Крахмал и сахароза являются наиболее важными углеводами, содержащимися в пище. **Крахмал** расщепляется α -амилазой слюны и сока поджелудочной железы на олигосахариды. Вместе с **дисахаридами**, полученными с пищей (сахароза, лактоза), олигосахариды продолжают гидролизоваться под воздействием мембранны щеточной каймы, образуя моносахариды. Конечными продуктами гидролитического расщепления являются **глюкоза** и **галактоза**, которые всасываются в процессе симпорта Na^+ , а также **фруктоза**, усваивающаяся через униporter.

Переваривание и абсорбция белков

Гидролитическое расщепление белков осуществляется в несколько этапов. Оно начинается пепсинами (эндопептидазами) желудочного сока и продолжается при участии **эндо- и экзопептидаз** сока поджелудочной железы. Высвобожденные при этом олигопептиды под воздействием **олигопептидаз** и **аминопептидаз** щеточной каймы распадаются на три- и дипептиды, а также образуют аминокислоты.

Абсорбция три- и дипептидов происходит в виде симпорта H^+ . **Аминокислоты** апикально транспортируются за счет обменников и различных систем симпорта Na^+ , а также базолатерально при участии переносчиков.

Переваривание и абсорбция жиров

Пищевые жиры в основном состоят из триацилглицеридов с длинноцепочечными жирными кислотами. Их **переваривание** начинается в желудке под воздействием кислотностабильных липаз и продолжается в двенадцатиперстной кишке при участии

липидорасщепляющих панкреатических ферментов. Желчные кислоты стимулируют эмульгацию жиров и вместе с продуктами липолиза образуют водорастворимые смешанные **мицеллы**.

После солубилизации в мемbrane энтероцитов мицеллы выделяют свои компоненты. Короткоцепочечные и среднекепочечные жирные кислоты, а также глицерин диффундируют в энтероциты и оттуда попадают непосредственно в артериальную кровь. Длинноцепочечные жирные кислоты и холестерин в первую очередь усваиваются посредством переносчиков.

После этерификации жирных кислот и моноацилглицеридов реинтезированные триацилглицериды вместе с этерифицированными холестеролом, фосфолипидами, апопroteинами и жирорастворимыми витаминами объединяются в **хиломикроны**, которые в процессе экзоцитоза проникают через базолатеральную мембрану и попадают в лимфу кишечника.

38.11. Интестинальные механизмы защиты и кишечные бактерии

Интестинальная защита

■ Наряду с неспецифическими механизмами защиты кишечный тракт располагает собственной иммунной системой, которая защищает слизистую оболочку от внедрения потенциально опасных веществ, вирусов, бактерий и паразитарных микроорганизмов.

Барьерная функция кишечного эпителия. Обладая общей площадью, равной около 200 m^2 , кишечник образует самую большую пограничную область между организмом и внешней средой. Слизистая оболочка постоянно вступает в контакт с чужеродными и вредными веществами, бактериями, вирусами, грибами и паразитами, проникающими из внешней среды. Для защиты от них слизистая оболочка должна создавать неспецифический барьер («слизистый блок»), функция которого в основном осуществляется с помощью **защитной слизистой пленки**. Среди других неспецифических механизмов, необходимых для эффективной защиты от потенциально вредных веществ, можно выделить:

- уничтожение микроорганизмов соляной кислотой желудка;
- лизис мембран бактерий α -дефензинами из клеток Панета;
- расщепление ферментами (например, лизоцимом);
- детергентное действие желчных кислот;
- очищающее действие мигрирующего моторного комплекса (разд. 38.2);

- антибактериальное действие β -дефензинов и кателицидинов кишечного эпителия.

Иммунная система, связанная с кишечником. Как количественно, так и функционально эта система (*gut-associated lymphoid tissue, GALT*) представляет собой значительную часть иммунной системы организма. Она охватывает 20–25% слизистой оболочки кишечника и содержит примерно 50% всех лимфатических клеток. К GALT относятся:

- лимфатические узлы слизистой оболочки и кишечные бляшки Пейера;
- лимфоциты, клетки плазмы и макрофаги, которые диффузно распределены в пластинке между эпителиальными клетками.

Антигены усваиваются специализированными клетками кишечного эпителия, расположенного непосредственно над бляшками Пейера, лишенными микроворсинок и гликокаликса. Эти клетки называют ***microfold-клетками*** (M-клетками). После усвоения M-клетки вступают в контакт с антигенпрезентирующими клетками (макрофагами, дендритными клетками). Последние представляют антигены CD4-T-лимфоцитам, расположенным в **бляшках Пейера** и **одиночных лимфатических узлах**, активируя их. Активированные лимфоциты выходят из узлов через лимфатические сосуды, размножаются и созревают в брыжеечных лимфатических узлах, проникая в грудной проток, а оттуда возвращаются по кровеносной системе обратно к кишечному эпителию, чтобы осуществлять различные эффекторные функции (*homing*).

Гуморальный иммунитет. IgM-несущие В-лимфоциты созревают под воздействием вспомогательных Т-клеток (CD4-T-лимфоциты) или цитокинов, продуцируемых этими клетками (например, IL-4) и формируют **иммуноглобулиновобразующие клетки плазмы в собственной пластинке**. Плазматические клетки плазмы продуцируют как иммуноглобулин A, так и J-цепочки, где две молекулы иммуноглобулина A объединяются в димер. Последний соединяется с так называемыми компонентами секреции в базолатеральной мемbrane энteroцитов. Образующийся комплекс транспортируется в процессе трансцитоза к апикальной стороне энteroцитов и выделяется в просвет кишечника.

Выделенный **иммуноглобулин A**, оказывая **нейтрализующее или блокирующее действие** (разд. 24.2), защищает слизистую кишечника, предотвращая проникновение в нее антигенов. Секреторный иммуноглобулин A относительно устойчив к протеолитическим ферментам при осуществлении своей функции.

Клеточный иммунитет. Расположенные между эпителиальными клетками лимфоциты прежде всего являются CD8-T-клетками (**цитотоксические Т-клетки**). Наряду с классической цитотоксичностью T-клеток и токсичностью, вызванной анти-

телами, поддержанию **«орального иммунитета»** также способствуют естественные киллеры. Регуляторные клетки CD8-T GALT отвечают за так называемую **оральную иммунную переносимость**. Последняя обеспечивает то, что не каждый антиген, полученный с пищей, вызывает иммунную реакцию или что в процессе повторных контактов с антигеном не развивается множество реакций гиперчувствительности.

Четко координированная регуляция иммунологических процессов в GALT поддерживает гомеостаз интестинальной защиты. Нарушения в этой системе могут привести к локальным реакциям (острым инфекционным энтеритам, хроническим воспалительным заболеваниям кишечника) или систематическим реакциям (кишечным инфекциям, аллергиям на пищевые продукты). Нарушение реакции иммунной системы GALT лежит в основе **целиакии**. Она возникает из-за повышенной чувствительности к глютену, содержащемуся в частицах глютена пшеницы и других зерновых культурах, и приводит к сильным воспалительным процессам в слизистой оболочке тонкого кишечника, диарее и нарушению пищеварения (см. 38.12).

Кишечные бактерии, образование газов

! Толстый кишечник населен в основном анаэробными бактериями, которые расщепляют непереваренные волокна и вырабатывают витамин K, метан и водород; газы в желудочно-кишечном тракте, как правило, образуются в объеме 30–200 мл.

Бактериальное заселение толстого кишечника. В то время как желудок и верхний отдел тонкого кишечника слабо заселены микроорганизмами, количество бактерий в толстом кишечнике увеличивается. Число бактерий на 1 мл содеримого кишечника скачкообразно повышается от 10^5 – 10^6 в подвздошной кишке на границе с баугиниевой заслонкой до 10^{11} – 10^{12} в толстом кишечнике. Большинство кишечных бактерий, образующих микробную экосистему (микрофлору кишечника), относятся к обязательным **анаэробным** бактериям, в первую очередь бактероидам (отрицательным не образующим споры палочкам). Аэробные поселения, представленные кишечной палочкой, энтерококками и лактобактериями, составляют лишь 1% кишечных бактерий. В кишечнике обитает примерно 400 видов бактерий, основная сухая каловая масса образуется бактериями на 30–50%, доходя порой до 75%.

Анаэробные бактерии частично расщепляют непереваренные растительные волокна (например, целлюлозу), образуя **короткоцепочечные монокарбоновые кислоты** (например, уксусную, пропионовую и масляную кислоты). Они абсорбируются слизистой оболочкой кишечника и перерабатываются с затратой энергии, покрывая при этом примерно 70% локальной потребности в ней. В результате абсорбции монокарбоновых кислот рН-показатель,

немного пониженный в слепой кишке, повышается, вызывая нейтральную реакцию содержимого прямой кишки. Если отдел толстого кишечника удаляется при операции и для выведения кала внедряют искусственный канал, достаточного питания слизистой оболочки кишечника больше не достигается и могут возникать **диверсионные колиты**.

Из растительных волокон образуются **CH₄** и **H₂**. Бактерии вырабатывают **аммиак**, **токсические меркаптаны** и **фенолы**, а также **витамин K₂** и **биотин**, которые абсорбируются энтероцитами. Аммиак или ионы аммония обычно усваиваются печенью и обезвреживаются, превращаясь в мочевину. При тяжелых нарушениях функций печени концентрация аммиака в крови может повышаться настолько сильно, что возникают нарушения центральной нервной системы. Витамин K₂ необходим при биосинтезе определенных факторов свертывания крови (разд. 23.6).

Объем газа. Объем газа, выделяющийся прямой кишкой, в среднем составляет 700 мл в день со значительными индивидуальным колебаниями между 0,2 и 2,0 л в день. Количество газа может значительно увеличиваться при употреблении целлюлозосодержащей пищи, которая расщепляется бактериями в толстом кишечнике. Блюда, содержащие бобовые культуры или капусту, в 10 раз увеличивают количество выделяемых газов в день. Объем газа, содержащийся в кишечнике, обычно составляет 30–200 мл. Увеличенное количество газа вследствие повышенного образования или ослабленной реабсорбции, а также сокращенного выделения при вздутии живота («кишечные газы») называется **метеоризмом** (вспучиванием).

Состав кишечных газов. Состав интестинальной газовой смеси на 99% определяется следующими газами: N₂, O₂, CO₂, H₂ и CH₄, из которых N₂, H₂ и CO₂ составляют большую часть. Эти газы не имеют запаха. Неприятный запах при метеоризме возникает из-за остатков бактериальных продуктов распада белков (например, соединения серы, H₂S или метилсульфид).

Происхождение газов. Интестинальные газы в основном можно разделить на три источника: проглоченный воздух, интравоминальное образование при расщеплении компонентов пищи ферментами и диффузия из крови.

Наполненный газом «желудочный пузырь» образуется вследствие **проглоченного воздуха**. С каждым кусочком пищи или глотком в желудок попадает индивидуально различное количество воздуха, в среднем 2–3 мл. Большая часть воздуха снова выходит из него при отрыжке.

CO₂, H₂ и CH₄ образуются в **просвете кишечника**. CO₂ возникает в результате реакции HCO₃⁻ с H⁺, из соляной кислоты желудочного сока, а также из жирных кислот и аминокислот. Реакция происходит в процессе секреции поджелудочной

железы, кишечника и печени. При этом образуется большое количество CO₂, которое в основном снова реабсорбируется в тонкий кишечник. CO₂ в газах образуется при бактериальном расщеплении непереваренных углеводов (например, целлюлозы) в толстом кишечнике. В результате H₂ и CH₄ высвобождаются из неабсорбируемых углеводов в процессе бактериального брожения в кишечнике.

Еще одним источником газов в люмене кишечника является **диффузия из плазмы крови**. Направление диффузии определяется соответствующим парциальным давлением газа в плазме и просвете кишечника. Объем N₂, попавший в результате диффузии в кишечник, может составлять примерно 100 мл/ч. Объемы O₂ и CO₂ в плазме очень незначительны в связи с низким парциальным давлением этих газов.

■■■ H₂ и CH₄ вместе с O₂ образуют **взрывную смесь**. Описаны интравоминальные взрывы, в том числе с летальным исходом, наступавшие во время колоскопического удаления полипов с помощью высокочастотной диатермии у пациентов, очищение кишечника которых было неполноценным или осуществлялось растворами маннита, который расщепляется бактериями.

Коротко

Интестинальная защита

Слизистая оболочка кишечника образует особый барьер, защищающий от чужеродных веществ и микроорганизмов. Эта **специфическая защита** прежде всего осуществляется слизистой защитной пленкой. Кроме того, микроорганизмы уничтожаются соляной кислотой желудка и кишечными ферментами. Однако желудочно-кишечный тракт имеет и **собственную иммунную систему** (GALT), которая содержит примерно половину лимфатических клеток организма. Она состоит из лимфатических фолликулов в слизистой оболочке и диффузно разделенных между энтероцитами лимфоцитов.

Антигены уже на поверхности слизистой оболочки соединяются с иммуноглобулином A и нейтрализуются. Цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры уничтожают бактерии и вирусы, высвобождая цитотоксические вещества.

Кишечные бактерии

Анаэробные бактерии толстого кишечника расщепляют непереваренные и неперевариваемые пищевые компоненты и вырабатывают витамин K₂, биотин, метан, H₂, аммиак, нейротоксические меркаптаны и фенолы, а также короткоцепочечные органические кислоты.

Образование газа

Кишечные газы (30–200 мл) имеют различное происхождение: N₂ и O₂ проникают в люмен кишечника с проглоченным воздухом и в результате диффузии из плазмы крови, H₂ и CH₄ выделяются в результате процесса бактериального брожения. CO₂ в больших количествах образуется при реакции

HCO_3^- с H^+ , из соляной кислоты, жирных кислот и аминокислот в люмене кишечника. Запах газов связан с серными соединениями, образующимися при расщеплении белка бактериями.

Литература

- Barrett KE, Donowitz M (eds) (2001) Gastrointestinal transport. Academic Press, San Diego
Chang EB (1996) Gastrointestinal, hepatobiliary, and nutritional physiology. Lippincott Raven, Philadelphia New York

- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds) (2006) Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. 8th edn. Saunders, Philadelphia
Granger DN, Barrowman JA, Kviety PR (eds) (1998) Clinical gastrointestinal physiology. Saunders, Philadelphia
Johnson LR, Barrett KE, Ghishan FK, Merchant JL, Said HM, Wood JD (eds) (2006) Physiology of the gastrointestinal tract, 4th edn, vol 1 and 2. Academic Press, San Diego
Johnson LR (ed) (2007) Gastrointestinal physiology. 7th edn. Mosby, St. Louis London
Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW (eds) (2003) Textbook of gastroenterology, 4th edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia

Глава 39

Энергетический и тепловой баланс, терморегуляция

Понтус Б. Персон

Введение

Во время отдыха на море 65-летнему У. В. внезапно стало холодно. У него начался озноб. Температура тела повысилась, появился жар. Для компенсации недостатка O_2 на периферии организма и распределения выработанного тепла усилилась насосная функция сердца. Частота сердечных сокращений повысилась, и у пациента наступило физическое утомление. Параметры регуляции температуры тела изменились, так как, несмотря на озноб, температура была повышена. Вызванный врач диагностировал инфекцию гриппа. Чтобы защитить кровеносную систему пациента, ему назначили жаропонижающие препараты (парацетамол или ацетилсалициловую кислоту). Эти препараты снова нормализовали температуру тела через ЦНС. Вскоре жар спал и пациенту стало легче.

всего АТФ). Большая ее доля выделяется в виде тепла. По принятым в данный момент правилам, количество получаемой энергии следует выражать в джоулях, однако зачастую используется другая единица — калория, они связаны друг с другом следующими соотношениями: (1 ккал \approx 4,19 кДж, 1 Дж = 1 Вт · с = $2,39 \cdot 10^{-4}$ ккал, 1 кДж/ч \approx $\approx 0,28$ Вт). При полном сжигании питательных веществ образуются CO_2 и вода: в среднем из жиров вырабатывается 38,9 кДж/г энергии, из углеводов 17,2 кДж/г, а из белков 23 кДж/г (**физическая энергетическая ценность; табл. 39.1**). Из этанола высвобождается 29,7 кДж/г. Поскольку при физиологической переработке углеводов и жиров, так же как и при физическом сжигании, образуются конечные продукты CO_2 и вода, для этих питательных веществ **физиологическая энергетическая ценность** (= биологическая энергетическая ценность) примерно соответствует физической. Однако это не касается белков, поскольку конечным продуктом их распада в организме является мо-

39.1. Энергетическая ценность питательных веществ

Определение энергетической ценности и специфично-динамическое действие

! Питательные вещества обладают различной энергетической ценностью: при окислении 1 г жиров и спиртов вырабатывается больше энергии, чем при окислении 1 г белков и углеводов.

Таблица 39.1. Физическая и физиологическая энергетическая ценность питательных веществ в кДж/г (значения рассчитаны для европейской пищи)

	Жиры	Белки	Углеводы	Глюкоза	Этанол
Физическая энергетическая ценность	38,9	23,0	17,2	15,7	29,7
Физиологическая энергетическая ценность	38,9	17,2	17,2	15,7	29,7

Физическая и физиологическая энергетическая ценность. В процессе обмена веществ питательные вещества постепенно расщепляются, разлагаясь до веществ, бедных энергией. При этом высвобождается энергия, необходимая для образования энергонасыщенных соединений (прежде

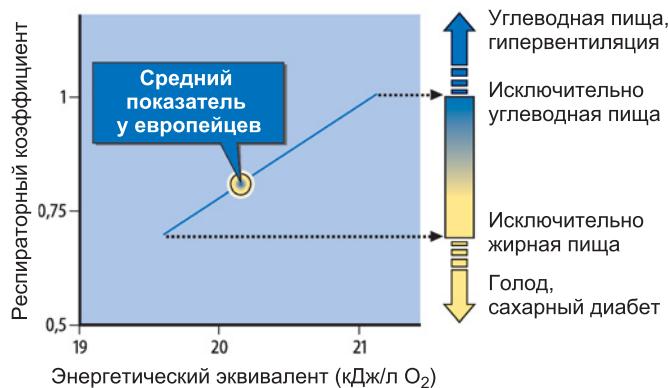


Рис. 39.1. Энергетический эквивалент и респираторный коэффициент. Энергетический эквивалент кислорода и его зависимость от респираторного коэффициента без учета доли обмена белка (15%) среди всех обменных процессов. Средний респираторный коэффициент равен 0,82

чевина, которая далее на более простые вещества не разлагается. При простом же физическом горении разложение на более простые вещества происходит, поэтому физиологическая энергетическая ценность (17,2 кДж/г) белков меньше, чем физическая их ценность (рис. 39.1).

Специфически-динамическое действие питательных веществ. Для потребления питательных веществ и их переваривания требуется энергия. В соответствие с этим после приема пищи энергетический обмен повышается. Исходя из этого, чем больше поступает веществ, тем сильнее активируется обмен, на что расходуется часть полученной энергии, это носит название **специфически-динамического действия**.

Эффект специфически-динамического действия особенно проявляется при усвоении **белков** (затрачивается до 30% от получаемой энергии). При этом большую роль играет то, что образующийся при распаде белков аммиак чрезвычайно токсичен. Поэтому аммиак требуется обезвреживать в печени с затратами энергии и превращать в мочевину.

Измерение энергетического обмена

! Для определения энергетического обмена применяют прямую и косвенную калориметрию; при прямой калориметрии измеряют теплоотдачу, при косвенной уровень энергетического обмена оценивают по потреблению кислорода.

Прямая калориметрия. Излучаемое человеком тепло редко измеряют непосредственно. Одним из первых ученых, использовавших такой метод, был Лавузье: в 1780 г. он предложил оригинальный способ оценки образуемого телом тепла. Испытуемый должен находиться в термически изолированном помещении, внутри которого также расположен лед. По массе талой воды, получающейся при

таянии льда, можно непосредственно рассчитать вырабатываемое телом тепло.

Косвенная калориметрия. Современные методы, наиболее часто применяемые в частной практике, основаны на определении количества потребленного кислорода. В основе энергетического обмена лежит простой принцип: чтобы переработать пищу, т. е. окислить ее, требуется кислород. Для нахождения усредненного показателя можно принять, что из 1 л кислорода вырабатывается 20 кДж энергии (смешанное питание у европейцев; рис. 39.1). Более точно энергию, получаемую с использованием кислорода, можно определить только в том случае, если известен состав окисляемой пищи. В частности, при окислении чистой глюкозы образуется 21,0 кДж на литр кислорода. **Энергетический эквивалент** (= калорический эквивалент) глюкозы составляет 15,7 кДж/г (табл. 39.1).



■■■ При окислении 1 моля глюкозы (примерно 180 г высвобождается 2826 кДж; из этого следует, что **энергетическая ценность** глюкозы равна 15,7 кДж/г (табл. 39.1).

Энергетический эквивалент жиров. При окислении жиров энергетический эквивалент несколько меньше. Хотя при окислении жиров выделяется больше энергии, чем при окислении глюкозы (поэтому именно эта группа веществ используется для запасания энергии), для окисления жиров требуется намного больше кислорода, отчего энергетический эквивалент этой группы веществ соответственно ниже (19,6 кДж/л O₂).

Белки (энергетический эквивалент 18,8 кДж/л) для удовлетворения энергетических потребностей используются только в исключительных случаях. В норме их вклад в общее количество вырабатываемой энергии не превышает 15%.

Респираторный коэффициент

! Отношение количества выделенного CO₂ к количеству поглощаемого O₂ зависит от группы окисляемых питательных веществ.

Определение энергетического эквивалента. Энергетический эквивалент пищи зависит от ее состава; как правило, количественные его значения колеблются между значениями эквивалентов жиров или углеводов. Перерабатывает ли организм в данный момент жиры или углеводы, можно понять из отношения объема поступившего углекислого газа к объему образовавшегося кислорода. Отношение количества выделенного CO₂ к количеству поглощенного O₂ называют **респираторным коэффициентом** (РК). Как следует из уравнения (1), при окислении глюкозы выделяется столько же CO₂,

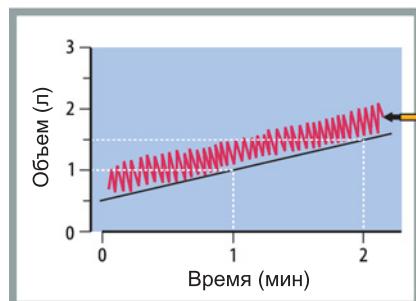
сколько расходуется O_2 , т. е. РК составляет 1. Поскольку для переработки жиров требуется больше кислорода, РК для них соответственно ниже (0,7). Для окисления белков РК равен приблизительно 0,81, что близко к среднему центральноевропейскому показателю РК (0,82). Следовательно, энергетический эквивалент в нашей широте равен 20,2 кДж/л O_2 (рис. 39.1). Если РК уже определен, то с помощью таблицы можно вычислить соответствующий энергетический эквивалент. Когда этот показатель со временем увеличивается за счет поглощения кислорода, начинается энергетический обмен. Если эту величину умножить на интенсивность потребления кислорода и поделить на время, можно вычислить интенсивность энергетического обмена:

$$\begin{aligned} \text{Энергетический обмен} = \\ = \frac{\text{энергетический эквивалент} \cdot \text{потребление } O_2}{\text{время}} \quad (2) \end{aligned}$$

Оценка потребления белков. Для оценки потребленного количества белков необходимо измерить концентрацию мочевины в моче. Обычно выделяется 30 г (0,5 моль) мочевины в день. В случае избытка белков в пище количество выделяемой за день мочевины может увеличиваться в 3 раза.

Измерение интенсивности поглощения кислорода и выделения углекислого газа

! Для того чтобы определить респираторный коэффициент, требуется измерить, например с помощью спирометра, количество поглощенного O_2 , а также выделенного CO_2 .



Закрытая система. Определенное количество кислорода помещают в спирометр (рис. 39.2). Испытуемый вдыхает этот кислород в течение некоторого времени, и таким образом определяют поглощение кислорода. Спирограмма показывает количество поглощенного воздуха. Полученная кривая демонстрирует зависимость интенсивности поглощения кислорода от времени. Выделяемый углекислый газ поглощается известковым фильтром и не играет роли в этом процессе.

Открытая система. В этих методах разделяют вдыхаемый и выдыхаемый воздух. Окружающий воздух вдыхается, затем измеряют количество выдыхаемой газовой смеси, а также количества O_2 и CO_2 , содержащихся в ней. Поглощение кислорода и выделение углекислого газа вычисляют в соответствии со следующими уравнениями:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E (F_{IO_2} - F_{EO_2}) \quad (3)$$

или

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_E F_{ECO_2}. \quad (4)$$

Наконец, вычисленные таким способом показатели для \dot{V}_{O_2} и \dot{V}_{CO_2} пересчитывают с учетом стандартных условий STPD (разд. 34.1).

Выдыхаемую газовую смесь можно изучать, собрав в **мешок Дугласа**. Этот метод позволяет проводить измерения на свободно передвигающихся людях. Вместо мешка Дугласа для определения объема воздуха можно также применять газомер или другие электронные приборы, например пневмотахограф, прикрепленные к спине (рис. 39.3),

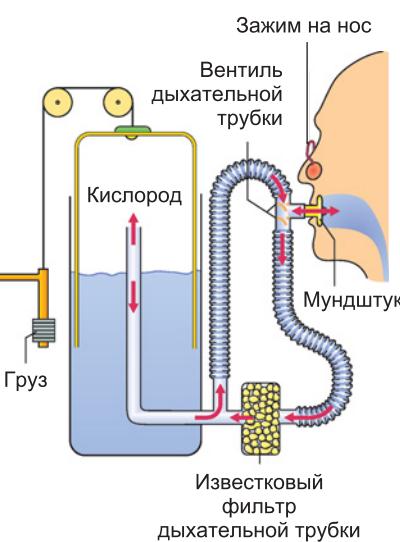


Рис. 39.2. Закрытая спирометрическая система. В закрытой спирометрической системе, для того чтобы измерить потребление O_2 , испытуемый вдыхает чистый кислород из баллона спирометра. Поскольку газовая дыхательная смесь перемещается по сосуду при наличии абсорбирующего CO_2 известкового фильтра, одышки не возникает. Наклон зарегистрированной спирограммы вправо соответствует поглощению O_2 испытуемым (на примере образования 0,5 л/мин)

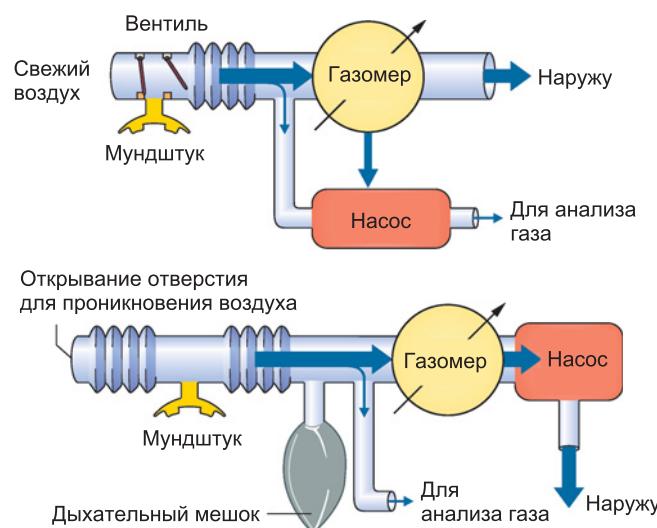


Рис. 39.3. Открытая спирометрическая система.

Портативные открытые спирометрические системы (*вверху*): из потока выдыхаемого воздуха выделяется доля, равная 1% (По данным: Muller u. Franz, 1952). *Внизу*: принцип постоянного оттока. Вместо газомера можно также использовать интегрированный пневматограф

вверху). Если во время исследования испытуемый выполняет физическую работу, например едет на велосипеде, то говорят о **спироэргометрии**. По одновременно измеряемым параметрам дыхания и кровообращения — особенно по поглощению кислорода — врач может сделать вывод о функциональном состоянии легких и сердечно-сосудистой системы.

■ Поглощение кислорода органами. По закону Фика можно определить поглощение кислорода и интенсивность энергетического обмена отдельно для каждого органа. Для этого потребление кислорода рассчитывают с учетом интенсивности кровоснабжения органов Q и разницы в фракциях O_2 и CO_2 между артериями и венами следующим образом:

$$\dot{V}_{O_2} \text{ (мл/мин)} = Q \text{ (мл/мин)}(F_{aO_2} - F_{vO_2}), \quad (5)$$

$$\dot{V}_{CO_2} \text{ (мл/мин)} = Q \text{ (мл/мин)}(F_{vCO_2} - F_{aCO_2}), \quad (6)$$

Источники погрешностей при определении РК. Определить безошибочно, исходя из значения РК, какие именно вещества послужили источником энергии, можно не всегда. Если, например, перед обследованием вы ограничите свое меню только углеводами (леденцы), то РК значительно повысится. Это связано с тем, что при преобладающем употреблении углеводов они преобразуются в жиры. Поскольку жиры содержат меньше кислорода, чем углеводы, при преобразовании высвобождается кислород; соответственно при **углеводном питании** количество кислорода, получаемого легкими, уменьшается, а РК приобретает большие значения (рис. 39.1). В некоторых случаях при откорке гусей РК составлял 1,38, а при откорке свиней — 1,58. Если после обследования вы сядете на строгую диету, то РК ошибочно станет слишком низким. Здесь будет проявляться эффект влияния обратных механизмов.

Не только у **голодающих**, но и у страдающих **диабетом**, можно наблюдать показатели РК, пониженные до 0,6. Это связано с нарушением обмена глюкозы. Усиленное разложение жирных кислот происходит за счет β -окисления, а также сокращается расщепление белков. Для обмена глюкозы требуется дополнительное количество кислорода.

Во время обследования в результате волнения может возникнуть **гипервентиляция** испытуемого, которая в свою очередь быстро поднимает РК, так как при гипервентиляции выдыхается больше CO_2 . Однако гипервентиляция вызвана не столько усиленным обменом веществ, сколько задержкой и накоплением CO_2 в тканях и крови, например в виде бикарбоната. Кроме того, гипервентиляция нередко может иметь место при эмоциональном перенапряжении, при искусственном дыхании, при компенсации метаболического ацидоза или при надувании матраца. Потребление кислорода в легких практически не изменяется при гипервентиляции, так как кровь насыщена им уже при нормальной вентиляции до 100%. В начальной фазе, когда выделение CO_2 высоко, РК может подниматься до 1,4.

Коротко

Энергетическая ценность питательных веществ

При распаде питательных веществ выделяется различное количество энергии, это означает, что жиры, белки и углеводы отличаются по своей энергетической ценности. **Жиры** (и этанол) выделяют при окислении особенно много энергии. При окислении **белков** и **углеводов** вырабатывается меньше энергии, последние классы веществ очень мало отличаются по своей биологической энергетической ценности. Физическая энергетическая ценность (при полном разложении до CO_2 и H_2O) белков выше, чем их биологическая энергетическая ценность, так как в отличие от углеводов и жиров белки не могут разлагаться в организме полностью до CO_2 и H_2O . Конечным продуктом распада белков является сравнительно богатая энергией мочевина.

Измерение энергетического обмена

В настоящее время измерение энергетического обмена осуществляется косвенно с помощью определения количества поглощенного кислорода посредством применения спирометрии. Необходимо затратить в среднем 1 л кислорода, чтобы получить 20 кДж энергии (энергетический эквивалент). Чтобы получить более точные данные, нужно обладать информацией о составе пищи.

Долю углеводов и жиров в пище показывает **респираторный коэффициент** (выделение CO_2 /поглощение O_2). Если он известен, можно найти соответствующий энергетический эквивалент в таблице.

39.2. Энергетический обмен

Основной обмен и коэффициент полезного действия (КПД)

! Основной обмен охватывает не все энергозатратные процессы; отношение полезной работы к общему обмену называется коэффициентом полезного действия (КПД).

Основной обмен веществ. Этот параметр рассчитывают только из суммы мышечной деятельности (работы) и энергетического обмена, направленного на выработку тепла. Следовательно, основной обмен не включает в себя общую потребность человека в энергии, поскольку организму требуется дополнительная энергия для регенеративных процессов и роста.

КПД. Из отношения полезной работы к общему обмену веществ можно получить КПД. В самом лучшем случае он составляет 25% для физической работы, что можно сравнить с показателями современных двигателей внутреннего сгорания (например, моторы автомобилей). Больше чем три четверти энергетического обмена в итоге превращается в тепло.

Основной обмен веществ

! Основной обмен веществ определяют утром в покое натощак и при нормальной температуре окружающей среды.

Энергетический обмен человека меняется в зависимости от интенсивности работы, времени суток, приема пищи и внешней температуры. Измерение основного обмена возможно при выполнении четырех стандартных условий:

■ Его следует измерять **по утрам**, так как энергетический обмен подвержен циклическим изме-

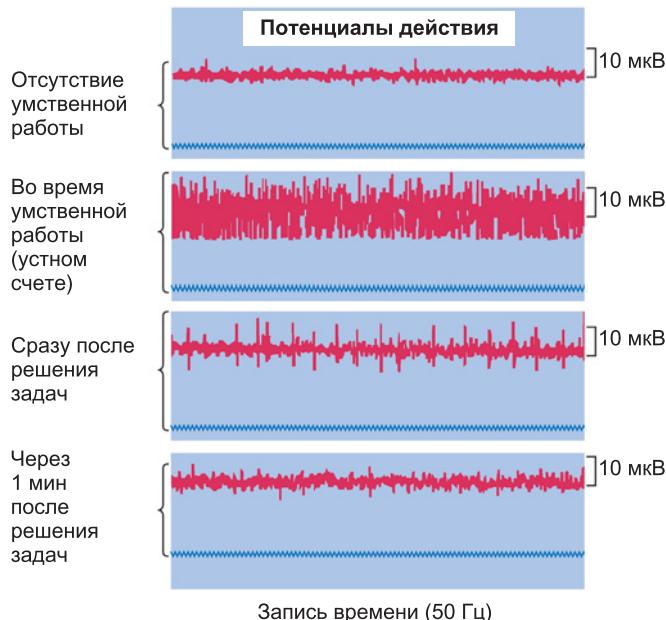


Рис. 39.4. Мышечный тонус при умственной работе. При умственной работе, например устном счете, мышечный тонус рефлекторно повышается. Измеряя потенциалы действия, проходящие по мышцам предплечья (ЭМГ), возможно установить значительное повышение мышечной активности (По данным: Gopfert et al., 1953)

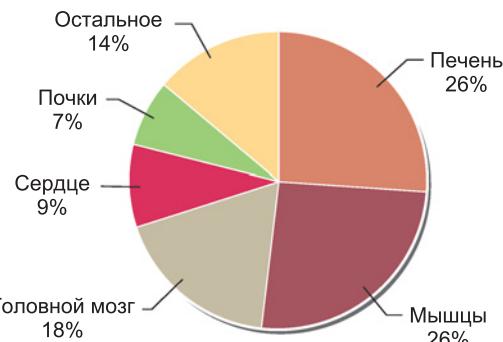


Рис. 39.5. Участие органов в основном обмене веществ. Наибольшее участие в основном обмене веществ принимают печень, скелетная мускулатура и головной мозг

нениям в течение суток и обладает максимальным показателем до полудня и минимальным значением ночью и в ранние утренние часы.

- Пациент **не должен перед этим есть**. После приема пищи включаются процессы пищеварения, для осуществления которых затрачивается дополнительная энергия. В особенности нужно обращать внимание на употребление белковой пищи и выждать после этого достаточно долгое время (до 18 ч) перед началом обследования (разд. 39.1).
- Измерение должно осуществляться в спокойной обстановке, т. е. во время физического и умственного покоя в положении лежа (**обмен в покое**). Труд, умственный или физический, повышает интенсивность энергетического обмена в мышцах (рис. 39.4).
- Основной обмен веществ измеряют при **индифферентной температуре** (комфортной температуре), так как при замерзании повышается мышечный энергетический обмен, а при перегреве активнее работает кровеносная система.

До четверти всего основного обмена в покое приходится на печень и скелетную мускулатуру (рис. 39.5). Он снижается с возрастом. У женщин в среднем основной обмен веществ ниже, чем у мужчин (рис. 39.6). Зачастую основной обмен связан с массой тела или с его поверхностью. Типичная величина обмена веществ у молодого человека составляет примерно 7000 кДж/день или около 85 Вт (табл. 39.2).

Отклонения интенсивности основного обмена

! Величина основного обмена может значительно колебаться при заболеваниях, если они сопровождаются анаболическими или катаболическими изменениями обмена веществ.

Основной обмен человека может изменяться при определенных заболеваниях:

Таблица 39.2. Уровень энергетического обмена на примере человека весом 70 кг

Условия	Энергетический обмен		\dot{V}_{O_2}
	МДж/д	Вт	
Основной обмен	♀ 6,3	76	215
	♂ 7,1	85	245
Обмен в свободное от работы время	♀ 8,4	100	275
	♂ 9,6	115	330
Допустимые показатели при многолетней профессиональной деятельности (в день)	♀ 15,5	186	535
	♂ 20,1	240	690
Допустимые показатели для многолетней профессиональной деятельности (во время работы)	♀	360	1000
	♂	490	1400
Обмен во время работы при продолжительных нагрузках (профессиональные спортсмены)	МДж/ч	Вт	мл/мин
	4,3	1200	3400

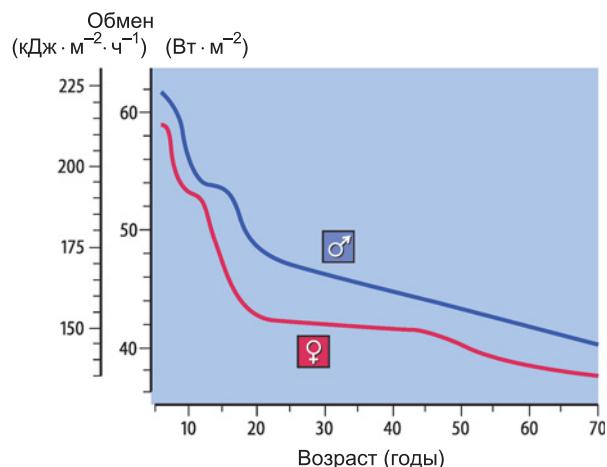


Рис. 39.6. Основной обмен веществ, влияние возраста и пола. Возраст и пол оказывают значительное влияние на основной обмен веществ. Относительно детского уровня энергетический обмен веществ особенно сильно снижается в течение первых 20 лет

ожет быть выражено так сильно, что показатели окажутся ниже общего основного обмена. Если вместе с выходом из шокового состояния периферическое кровоснабжение снова нормализуется, энергетический обмен тоже усиливается. В связи с этим текущий контроль основного обмена может оказаться полезным при оценке шокового состояния.

Энергетический обмен в покое и при физической деятельности

! В покое, при выполнении работы и во время досуга выполняются различные энергозатратные действия, и из-за этого уровень обмена превышает основной.

Для многих желающих сбросить вес с помощью физической нагрузки следует помнить, что энергетический обмен во время физической нагрузки разочаровывающее низок (**табл. 39.3**, **рис. 39.7**). Для восполнения энергии, затраченной при беге на 100 м, нужно значительно меньше чем 2 г глюкозы. Точнее, чтобы сжечь только 1 кг жира, требуется пробежать марафон целых четыре раза. Умственная работа повышает потребность в энергии, однако это связано не столько со значительным расходом энергии нервыми клетками, сколько с рефлекторным повышением мышечной активности.

Обмен во время отдыха (досуга) — это энергетический обмен человека, не работающего физически, проводящего свободное время скорее созерцательно, чем активно. Он соответствует ежедневному основному обмену у большинства населения.

- Подозрение на **гипофункцию или гиперфункцию щитовидной железы** можно на ранних стадиях проверять измерением основного обмена веществ. В наши дни развиваются методы непосредственного измерения гормонов щитовидной железы и связывающихся с ними белков, а также используют методы ядерной физики в медицине, поэтому больше нет необходимости в измерении основного обмена веществ. При гиперфункции щитовидной железы (**гипертиреоз**) основной обмен может значительно повышаться, в крайних случаях более чем на 100%. При гипотиреозе (гипофункции щитовидной железы) основной обмен, наоборот, понижен и может снижаться до 60% от нормального показателя.
- **Повреждения, ожоги или жар** интенсифицируют катаболический обмен веществ и приводят к повышению активности обменных процессов. В результате повышенного белкового обмена содержание азота в моче может повышаться в три раза.
- При **шоке кровеносной системы** с периферическим нарушением кровоснабжения энергетический обмен локально понижается. Это мо-

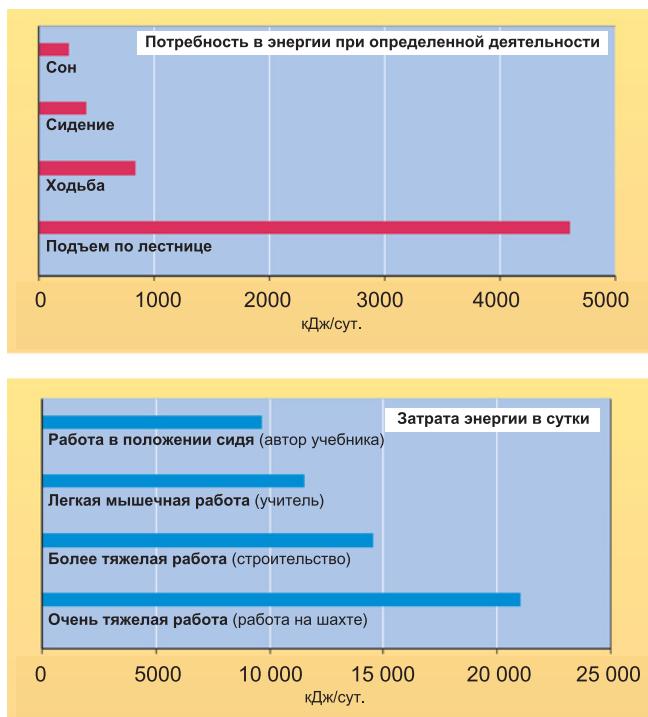


Рис. 39.7. Энергетический обмен при различной деятельности, а также примерный суточный обмен

Таблица 39.3. Повышение энергетического обмена (здесь представлены только некоторые примеры) из-за спортивной нагрузки (По данным: Spitzer et al., 1982)

Вид спорта	Ватт	
Бег (марафон)	19,5 км/ч	1180
Бег (100 м)	36 км/ч	2070
Езда на велосипеде на равнине	20 км/ч	545
Игра в футбол		790–1040
Игра в гандбол		885
Игра в волейбол		380–640
Плавание на груди	28 м/мин	460
Плавание на груди в одежде	28 м/мин	730
Гребля (соревнование)		1715
Лыжи, скоростной спуск		610
Длительный бег для женщин		1285
Длительный бег для мужчин		1435
Теннис (одиночное соревнование)		490–1100
Танцы (венский вальс)		355

39.1. Энергетический обмен при соблюдении поста, голодании и при нервной анорексии

Энергетический обмен при шестичасовом голодании в основном выражен гликогенолизом печени и липолизом, происходящим в жировых тканях. Продолжительное голодание стимулирует протеолиз мышц, чтобы подготовить аминокислоты к гепатическому глюконеогенезу. Через несколько дней в мускулатуре начинается спад белков и для выработки энергии привлекаются альтернативные источники, например свободные жирные кислоты и кетоновые тела. Важную роль при этом играет гормон роста, концентрация которого, в отличие от инсулина, повышается.

Уменьшение поступления пищи значительно снижает основной обмен веществ, а вместе с тем, и температуру тела. Дебриз, французский тюремный врач в концентрационном лагере Эбензее, сообщал о том, что внутренняя температура тела пациентов была ниже 35 °C. При голодании снижению основного обмена и температуры тела способствуют многие факторы: уровень инсулина значительно падает при пониженной концентрации глюкозы в плазме крови, а нейроны, расположенные в вентромедиальной части гипоталамуса, регулируют активность симпатической нервной системы в соответствии с инсулин-зависимым потреблением глюкозы. При действии иных механизмов обусловленные количеством поступающей пищей изменения в активности симпатической нервной системе приводят к перестройкам в метаболизме и способствуют **диетическому термогенезу**. Диетический термогенез можно рассматривать как буфер колебаний веса. Однако у пациентов с нервной анорексией почти не изменен уровень гормонов щитовидной железы, которые играют важную роль в теплопродукции.

Коротко

Энергетический обмен

Интенсивность энергетического обмена колеблется в зависимости от времени суток, а также от нагрузки. Соответственно различают обмен во время работы, во время отдыха, в покое и основной обмен. Основной обмен является референтной величиной. Измерение основного обмена осуществляется в покое натощак и при комфортной температуре. Из времени суток для измерения следует выбирать утро. При многочисленных заболеваниях энергетический обмен может быть повышен. При гиперфункции щитовидной железы (гипертиреозе) энергетический обмен повышен. При тяжелых ранениях и ожогах у нас начинается повышенный энергетический обмен, так как здесь важную роль играют регенеративные процессы. При гипофункции щитовидной железы (гипотиреозе), а также при длительном голодании и при шоке энергетический обмен может быть, наоборот, понижен.

39.3. Температура тела человека

Потребность в энергии и температура тела

! Согласно правилу зависимости скорости реакции от температуры повышение температуры на 10 °С ускоряет реакцию примерно в два раза.

Правило зависимости скорости реакции от температуры. Нестабильный энергетический обмен холоднокровных животных допускает задержание от пищи в течение месяца во время ходов, так как аналогично всем химическим реакциям обменные процессы в организме зависят от температуры. Правило зависимости скорости реакции от температуры (правило Вант-Гоффа) гласит, что повышение температуры на 10 °С ускоряет химическую реакцию примерно в два раза. Изменение скорости реакции при температурном перепаде в 10 °С обозначают как Q_{10} . Если температура тела снижается на 10 °С, скорость реакции понижается примерно в два или три раза, так как для биологических процессов характерны показатели Q_{10} , колеблющиеся между 2 и 3.

Преимущества пойкилотермии и гомойотермии. В естественных условиях поддержание температуры тела у гомойотермных животных обеспечивается активизацией обмена веществ. В связи с этим уровень их обмена многократно превосходит таковой у пойкилотермных животных (тех, у которых температура тела зависит от внешних факторов). Однако у пойкилотермии имеются преимущества в случае холода и недостатка пищи (например, зимой).

■■■ Зимняя спячка. Некоторые млекопитающие используют двойную стратегию, снижая во время зимней спячки температуру тела до 32 °С (медведь) и ниже 0 °С (арктический лемминг). В остальное время они гомойотермы. Соин снижает температуру своего тела до точки замерзания и, таким образом, может обеспечивать пониженный метаболизм с частотой биения сердца до 5 ударов в минуту. При голодаании температура тела с целью экономии энергии снижается и у других организмов, которые в других условиях являются гомойотермными.

С клинической точки зрения правило Вант-Гоффа находит свое применение в том числе и в хирургии, так как при охлаждении продолжительность жизни органа повышается в результате снижения кровоснабжения. Некоторые операции проводятся на охлажденном организме. Правило Вант-Гоффа применимо и для всего организма, поэтому **пациенты, испытавшие клиническую смерть в состоянии переохлаждения** имеют значительно большие шансы прийти в себя по сравнению с пациентами, испытавшими клиническую смерть в тепле. На стадии экспериментальной проверки находится терапевтический неврологический подход, при котором

применяют гипотермию для лечения **пациентов, перенесших апоплексический удар**.

Регуляция температуры внутри тела и на поверхности тела

! Не во всех частях организма сохраняется постоянная температура: ее значение на поверхности тела может отличаться.

Контрастные области организма. Строго говоря, человек не полностью гомойотерм, например, температура ладоней может колебаться в диапазоне немногим выше 30 °С. Локальная неравномерность в интенсивности обмена веществ и кровоснабжения также обусловливает температурные различия между внутренними органами, которые могут достигать более 1 °С. Особенно теплыми являются, например, печень и головной мозг. В связи с этим, для того чтобы охарактеризовать внутреннюю температуру, единственного значения недостаточно. Высокая температура тканей печени используется в **судебной медицине**, так как этот « завод » организма хорошо изолирован и выделяет много тепла. Поэтому охлаждение этого органа помогает определить время смерти (**танатология**).

Внутренняя часть тела и поверхность тела. Между внутренней частью организма и его поверхностью существует температурный градиент. В отличие от приблизительно в равной степени теплых тканей внутри тела (36,5–37 °С), у тканей, расположенных под кожей возле поверхности тела, наблюдаются колебания температуры. У раздетого человека средняя температура кожи составляет примерно 33–34 °С, при условии, что внешняя температура находится в тех пределах, при которых он не потеет и не дрожит (**термонейтральная область**). Термонейтральная область внешней температуры для раздетого человека составляет примерно 28–30 °С, у одетого колеблется между 20 °С и 22 °С.

Температурное поле тела. На **рис. 39.8** схематично показано распределение температуры для раздетого человека в состоянии покоя при теплой (35 °С) и прохладной (20 °С) внешней температуре. В теплом помещении кровоснабжение кожи достаточно обильное; кожа теплая, а температурный градиент охватывает только самые наружные пласти тканей относительно поверхности тела (рис. 39.8В). В холодном помещении кровоснабжение кожи существенно сокращается. Градиент температуры доходит до более глубоких пластов тканей; при этом больший объем тела следует считать поверхностным, и меньший объем остается равномерно разогретым. В соответствии со сложной геометрической формой тела возникает сложное температурное поле (рис. 39.8А): в области туловища наблюдается увеличивающийся **радиальный переход**

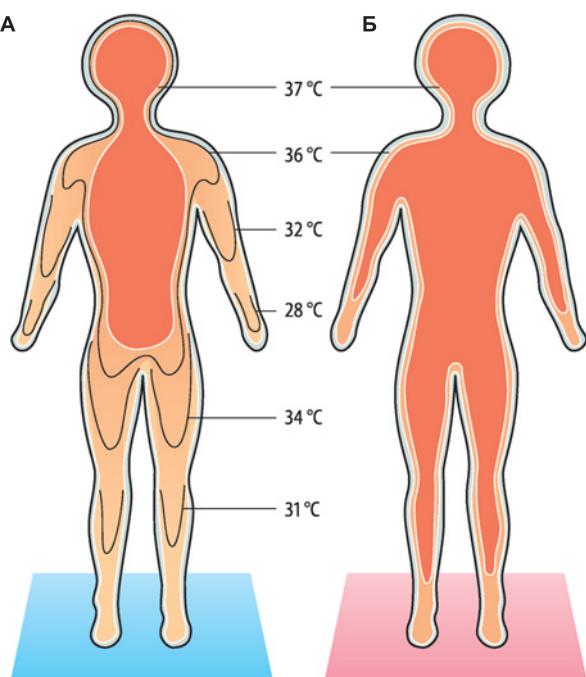


Рис. 39.8. Температура внутри организма и на его поверхности. При гомойотермии обеспечивается постоянство температуры только в глубине тела. Падение перепада значений температуры человеческого тела без одежды после длительного пребывания в прохладной (А; 20 °С) и теплой окружающей среде (Б; 35 °С). Коричневый: равномерно теплая внутренняя часть организма; серый: эпидермис и дерма; бежевый: относительно поверхностная часть тела с изменяющимися значениями температуры со схематично проведенными изотермами (границами между областями тела, в пределах каждой из которых значение температуры примерно одинаково). При нахождении в тепле часть тела, считающаяся поверхностной, включает только эпидермис и дерму; при нахождении в холода как поверхностные можно расценивать уже и более глубокие слои тканей, особенно это касается тканей конечностей.

пад температур, в конечностях образуется **перепад температур в горизонтальном направлении (по направлению оси)**. Особенно сильно от внешней температуры зависит температура на конце конечностей. Временами они могут охлаждаться до 5 °С, не повреждаясь.

Измерение температуры тела

! Как в клинике, так и в домашних условиях находят применение различные методы определения температуры тела, но результаты измерения могут значительно различаться.

Подъязычная и ректальная температура. Наиболее часто измеряемая подъязычная температура примерно на 0,2–0,5 °С ниже, чем ректальная. Здесь нужно учитывать влияние вдыхаемого воздуха и потребленной до этого пищи и питья, а также пространственные градиенты. Зачастую и в наши дни предпочтение отдается измерению **ректальной температуры**.

Показатели приближены к собственному внутренней температуре тела. Однако между анусом и температурой кишки на глубине примерно 15 см имеется градиент, составляющий примерно 1 °С, связанный предположительно с различным притоком крови к венозным сплетениям, окружающим прямую кишку. Поэтому важно соблюдать одинаковой глубины измерения.

Осевая температура. При достаточно теплой внешней температуре **осевая температура** может рассматриваться как приближенно равная внутренней температуре. При этом ось нужно сместить путем охлаждения верхней части предплечья. Тогда температура в нем становится примерно равной внутренней. Следует, однако, рассчитывать время и выждать установления температуры около 30 мин, если вследствие сужения сосудов оболочка тела уже была охлаждена сильнее, что может наблюдаться на холода или при возникновении жара.

Особые методы измерения. Температуру **пищевода** (выше кардиальной части желудка) легко измерить с помощью методов, применяемых в спортивной медицине. Она измеряется с применением чувствительных сенсоров и отражает внутреннюю температуру лучше, чем ректальная. За внутреннюю температуру принимают температуру слухового прохода поблизости от барабанной перепонки, которую измеряют с помощью инфракрасных термометров. Для более точных показаний необходимо изолирующее покрытие слухового прохода и уха, исключающее влияние внешней температуры. Вопрос, можно ли рассматривать температуру самой ушной раковины как репрезентативную, остается спорным.

Коротко

Температура тела человека

Человек является **гомойотермным** животным, т. е. внутренняя температура тела у него поддерживается в рамках определенных границ. На поверхности тела тем не менее наблюдаются значительные колебания температуры.

Если температура тела понижается, то **скорость** протекающих в организме химических **реакций** также уменьшается. Благодаря этому в условиях гипотермии можно поддерживать органы в жизнеспособном состоянии дольше.

Для измерения температуры тела существуют различные методы; **подъязычная** и **ректальная температура**, как правило, значительно не различаются от внутренней температуры тела. Однако **осевая температура** демонстрирует значительные отклонения от внутренней температуры, перед ее измерением следует выждать около 30 мин, пока установится ее постоянное значение.

39.4. Терморегуляция

Регуляторный контур

! Терморегуляция устроена по принципу отрицательной обратной связи; исполнительные элементы обеспечивают возвращение к норме.

Норма и исполнительные элементы. Когда вы приходите с холода в квартиру, то можете выставить на термостате более высокую температуру и таким способом установите новую температурную норму. Поступающее тепло из отапливающих приборов, которые являются исполнительными элементами, способствует скорейшему разогреванию помещения. Ваш организм регулирует внутреннюю среду аналогичным способом (рис. 39.9). Различные главные и второстепенные сенсоры температуры расположены как внутри организма, так и на его поверхности, при этом они подразделяются на два типа: сенсоры тепла и сенсоры холода (разд. 14.3).

Принцип отрицательной обратной связи. В основе терморегуляции лежит контур с отрицательной обратной связью. Для регуляции температуры, а также для других гомеостатических регуляторных систем характерно наличие сенсоров и исполнительных элементов. Впрочем, аналогия с техническими циклами регуляции прослеживается здесь весьма приблизительно. И хотя представление о **норме** часто применяется в качестве дидактического ориентира, до сих пор не удалось обнаружить морфологическую структуру, чьей функцией было бы установление нормы температуры. Неизвестно также ни одного нейрона, который способен передавать независимые эталонные сигналы при соответствующей окружающей температуре. В качестве нормы в терморегуляции подразумевается функциональная реакция. Гипотетическая норма достигается тогда, когда не активируются ни механизмы защиты от холода, например дрожь, ни механизмы защиты от жары, например выделение пота.

Внутренние и внешние терморецепторы

! Во многих участках тела находятся структуры, воспринимающие тепло; терморецепторы кожи охарактеризовать гораздо проще, чем терморецепторы внутренних органов.

Терморецепторы кожи. В коже находятся как рецепторы холода, так и рецепторы тепла, но не везде в одинаковом количестве (разд. 14.3). Конечности и протяженные участки кожи служат основой регуляции внутренней температуры тела. Так, холодные ступни ног не должны вызывать чрезсур неприятные ощущения, если

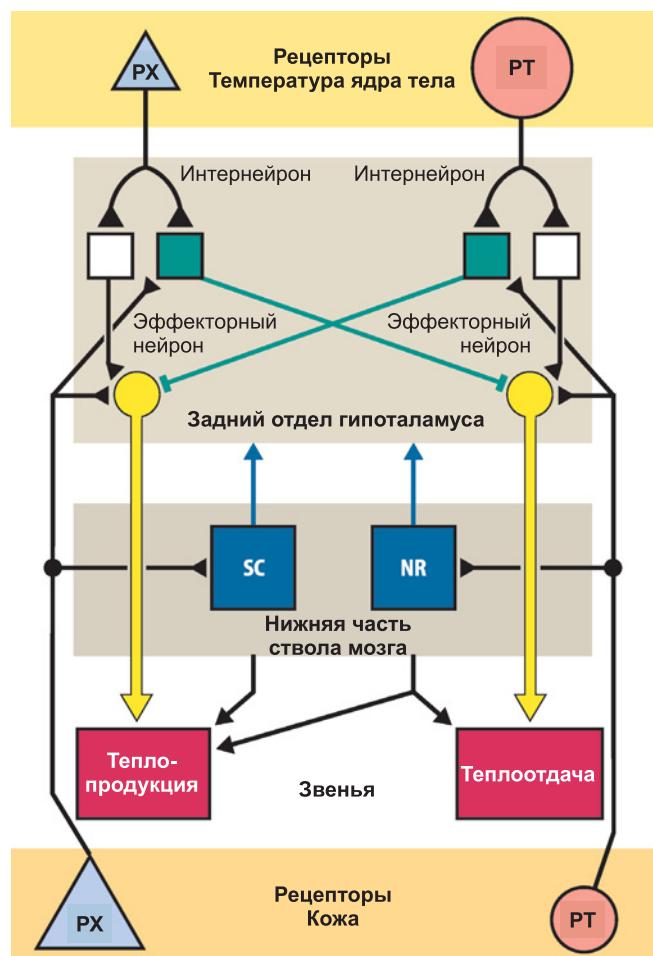


Рис. 39.9. Крайне упрощенная схема взаимосвязи между афферентной и эfferентной терморегуляторными нейронными сетями. Поля, закрашенные серым, показывают интегративные зоны системы терморегуляции: *вверху* — доминирующая зона, в основном это задняя доля гипоталамуса; *внизу* — нижняя часть ствола мозга, в котором находятся структуры, обрабатывающие термические афферентные сигналы от кожи (показано синим) (NR — *nuclei raphe*; SC — *regio subcoerulea*). Зеленым показаны ингибирующие промежуточные нейроны (интернейроны) в гипоталамусе, которые осуществляют реципрокное торможение процессов разогревания или теплопродукции. Желтым показаны нейроны нисходящих систем (эффекторные нейроны) для контроля за звенями теплообразования и теплоотдачи. RX — рецепторы холода; PT — рецепторы тепла. Размер символов типов нейронов представляет нейронные пулы. Не до конца изученные связи между SC, NR и гипоталамусом показаны без подробностей, только с помощью синих стрелок. Исходящие из нижней части ствола мозга желтые стрелки изображают соединения между путями, через которые эффекторные нейроны контролируют теплопродукцию и теплоотдачу. Связи нисходящих путей с промежуточными нейронами задних рогов спинного мозга, через которые может осуществляться торможение входящих афферентных терморегуляционных сигналов, не обозначены

в целях безопасности всего организма возникает сильное снижение локальной температуры. Для этого на ступнях, как и на ладонях, расположено несколько типов терморецепторов (рис. 39.10). Благодаря этому вы можете заходить в холодную воду по бедра, не получая при этом неприятных ощущений. Совершенно по-другому расположены рецепторы на лице и на груди, т. е. в зоне, приближенной к внутренним органам. Здесь терморецепторы представлены в большом количестве и подаваемые ими сигналы при термическом раздражении вызывают значительный дискомфорт.

Внутренние терморецепторы. В ЦНС обеспечивающие термическую чувствительность структуры расположены таким образом, чтобы наиболее эффективно реагировать на упомянутое выше термическое раздражение. У младенцев главными зонами термической чувствительности являются ростальная часть мозгового ствола (*regio praeoptica/передний отдел гипоталамуса*) и спинной мозг. Меньшее значение имеют зоны термической чувствительности задней части мозгового

ствола, а именно средний мозг и продолговатый мозг. Местную температуру можно определить и вне ЦНС и кожи. Особая зона дорсальной стенки брюшной полости способна определять местную температуру без участия ЦНС и кожи. Терморецепторы можно обнаружить даже в мускулатуре, их наличие нельзя исключить и в других частях тела человека.

Функционирование внутренних терморецепторов. Значительная доля нейронов переднего отдела гипоталамуса реагирует на локальные изменения температуры, при этом по мере нагревания, как правило, повышается скорость испускания ими сигналов. Повышение активности подобных нейронов, восприимчивых к теплу, стимулирует механизмы охлаждения, а также увеличивает частоту дыхания (рис. 39.11). В небольшом количестве здесь обнаруживаются и нейроны, восприимчивые к холода, активность которых повышается по мере понижения температуры. Тем не менее единых критериев классификации чувствительных к температуре нейронов до сих пор нет. Исследования, проводимые *in vitro* на отдельных участках гипоталамуса или видах клеток, показывают, что существует как зависимость синаптических передач от температуры, так и чувствительность самих нервных клеток к температуре.

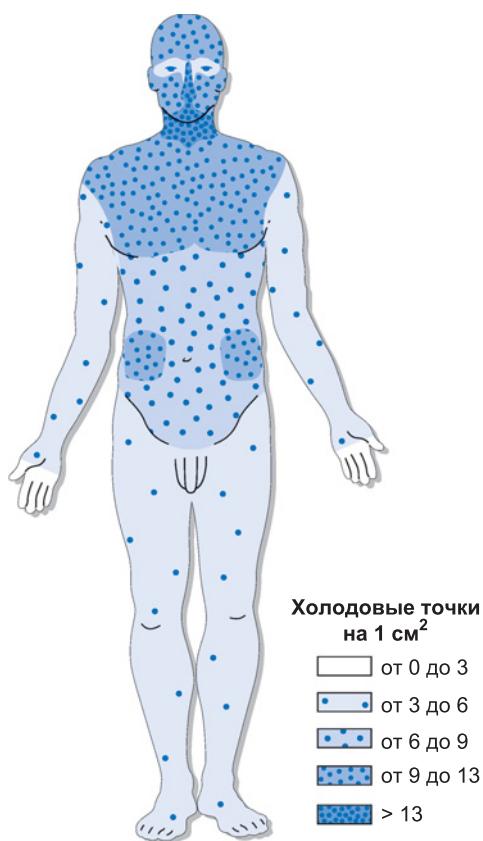


Рис. 39.10. Распределение холодовых точек. Большинство холодовых точек иннервируются тройничным нервом. Участки кожи, расположенные в непосредственной близости от важных органов организма, обладают значительно большим количеством холодовых точек, чем участки кожи на периферии. Благодаря этому не возникает чувства замерзания, когда руки и ноги до определенной степени охлаждаются, для того чтобы сохранить больше тепла для туловища

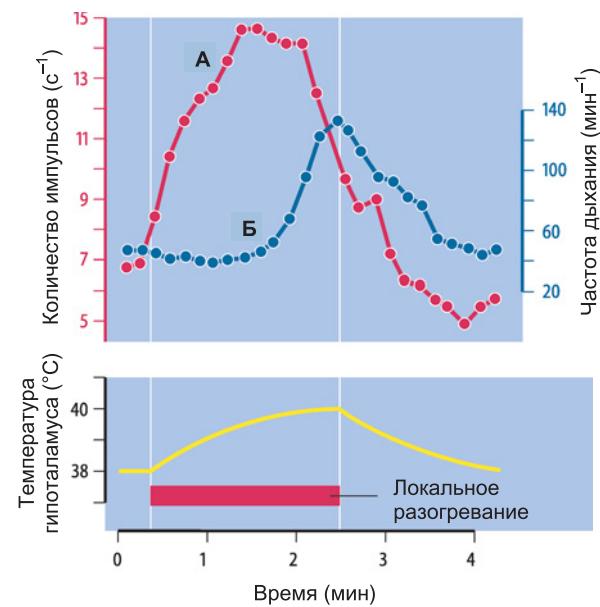


Рис. 39.11. Влияние раздражения центров терморегуляции на дыхание. В преоптической области гипоталамуса собирается информация о внешней температуре. Частота импульсов «теплового нейрона» (А; показано красным) представлена в зависимости от температуры гипоталамуса (желтая линия). Для выработки тепла использовали имплантированный тепловой зонд. Для компенсации избыточного нагревания частота дыхания (Б; показано синим) повышается. Опыт был проведен на кошке, находящейся под наркозом

Афферентные пути от терморецепторов

Гипоталамус воспринимает сигналы, исходящие от внешних и внутренних терморецепторов, и на их основании управляет терморегуляцией.

Афферентные пути, проводящие сигналы от терморецепторов. Предположительно некоторые нейроны гипоталамуса представляют собой компоненты сети, которая интегрирует локальные сигналы о температуре, проводимые через афферентные нервы, и на этом основании испускает эффеरентные сигналы регуляции (разд. 14.3). Проведение сигналов от терморецепторов кожи к гипоталамусу преимущественно осуществляется через мультисинаптические разветвления **спиноталамического пути** (*tractus spinothalamicus*). Исключение составляют температурные сигналы, исходящие от кожи лица, которые достигают гипоталамуса по проекционным путям хвостатого ядра тройничного нерва. Остальная часть температурных афферентных сигналов от кожи доходит до гипоталамуса через две группы ядер нижнего отдела ствола мозга (*regio subcoerulea*) и ядра срединного шва (*nuclei raphe*) (рис. 39.9). Спиноталамический путь и передняя часть ствола передают восходящие сигналы от терморецепторов спинного мозга.

Гипоталамус. В каудальных отделах гипоталамуса (*area hypotalamica posterior*) не было обнаружено никаких зон, достойных упоминания, отвечающих за термическую чувствительность, однако здесь на основании афферентных температурных сигналов происходит генерация эффеरентных сигналов терморегуляции. Если проведение сигналов, исходящих из этой области или поступающих туда, нарушается, например в связи с повреждением ростральной части промежуточного мозга, млекопитающие превращаются в пойкилотермных животных (однако в дикой природе они оказываются нежизнеспособными). Сигналы от внутренних терморецепторов, исходящие из преоптической области (*regio praepotica*) и шейно-грудных сегментов спинного мозга, направляются к заднему отделу гипоталамуса. Нейроны, расположенные на границе между передним и задним отделом гипоталамуса, сопоставляют значения температуры кожи, конечностей и туловища и их изменения. Тем не менее в гипоталамусе отсутствует полное пространственное разделение между зонами, обеспечивающими сенсорные и ассоциативные функции. Например, некоторые нейроны преоптической области (самой важной зоны температурной чувствительности гипоталамуса) реагируют также на изменения температуры кожи. Нейрофизиологические указания на характер количественного распределения рецепторов тепла и рецепторов холода приводят к предположению, что температура кожи определяется преимущественно по сигналам рецепторов холода,

а температура внутренних органов определяется по сигналам рецепторов тела.

Эффекторы регуляции температуры

Терморегуляторные исполнительные элементы преимущественно регулируются симпатической нервной системой.

Бурая жировая ткань. Симпатическая нервная система играет в терморегуляции важную роль, поскольку она контролирует функционирование имеющейся у младенцев бурой жировой ткани. Образование ею тепла регулируется симпатическими β_3 -адренергическими рецепторами, оно усиливает липолиз и вызывает синтез термогенов (образование тепла без возникновения дрожи, см. ниже).

Потоотделение. Испарение, т. е. теплоотдача, сопровождающаяся образованием пара, особенно важна при высокой внешней температуре (разд. 39.5). У человека потоотделение, служащее для терморегуляции, контролируется холинергическими симпатическими нервными волокнами. Поэтому его можно затормозить с помощью атропина. Но почему во время жары больше всего потеет то место, где находится рюкзак? Интенсивность потоотделения может изменяться в соответствии с локальными условиями, в которых находятся потовые железы, например в зависимости от температуры. Локальное торможение потоотделения, кроме того, может происходить при высокой влажности.

Потоотделение под воздействием эмоций. От потоотделения, служащего для регуляции температуры тела, отличают выделение пота под воздействием эмоций. Оно возникает при сильном психическом напряжении в связи сужением сосудов кожи, например на внутренней поверхности ладоней и ступней (холодный пот). С этим может быть связано и усиленное потоотделение апокринных потовых желез (например, в области подмышек). У некоторых людей порог возникновения потоотделения очень низок и легко преодолевается при эмоциональном напряжении.

Вазомоторика. Один из нисходящих путей регуляции вазомоторики предположительно проходит в медиальном пучке переднего мозга (*fasciculus telencephalicus medialis*). В первую очередь терморегуляция осуществляется норадренергическими симпатическими нервами через α_1 -рецепторы. Повышение возбуждения симпатических нервов способствует сужению сосудов, понижение возбуждения соответственно способствует их расширению.

Общая интенсивность кровотока в коже в термонейтральных областях составляет 0,2–0,5 л/мин, а при экстремальном тепловом стрессе в покое может превышать 4 л/мин. Считается, что на кровоснабжение кожи влияют и другие факторы, не связанные с нервной системой. Если симпатическая активность в коже блокируется, расширение

еще может продолжаться. Максимальное расслабление сосудов наблюдается в самом начале потоотделения. Предполагают, что активированные потовые железы высвобождают при этом сосудорасширяющие медиаторы.

39.2. Терморегуляция при поперечном миелите

Патология. Нарушение проводимости в спинном мозге затрагивает нисходящие пути, которые в том числе осуществляют периферическую вегетативную и соматомоторную иннервацию терморегуляторных исполнительных элементов. Кроме того, повреждаются и восходящие пути (по которым передаются термические афферентные сигналы), в результате чего возможности организма к регуляции температуры значительно ограничиваются.

Симптомы. Ниже уровня повреждения при холода не возникает дрожи, вазомоторика кожи более не функционирует, потоотделение ограничено. Рефлекторная терморегуляторная вазомоторика, осуществляющаяся на спинальном уровне, и потоотделение наблюдаются только при очень сильном термическом стрессе. В результате этих нарушений при термическом стрессе возникают серьезные отклонения внутренней температуры от нормы.

Вазомоторика во время холода. При сильном холоде симпатическое высвобождение медиаторов снижается и происходит временное профилактическое расширение сосудов, что выражается покраснением носа на холода. Если кожу снова разогреть, то снова высвободится норадреналин, а кровоснабжение кожи снова понизится. Таким образом, в коже возникают ритмические колебания кровоснабжения длительностью примерно 20 мин.

Центральный дрожательный путь. От заднего отдела гипоталамуса отходит центральный дрожательный путь, который соединен с непирамидальной моторной системой и способен вызывать дрожь.

Коротко

Терморегуляция

Терморегуляция осуществляется на основании регуляторного контура, работающего по принципу отрицательной обратной связи. **Терморецепторы** располагаются как в коже, так и во внутренних органах, прежде всего в гипоталамусе, нижнем отделе ствола мозга, дорсальной стенке брюшной полости и в скелетной мускулатуре. Вместе терморецепторы кожи и внутренних органов составляют сильно разветвленную систему **сенсоров**.

К **исполнительным элементам** терморегуляции можно отнести дрожь, разложение бурой жировой ткани (регуляция через симпатические β_3 -адренорецепторы), потоотделение (симпатическая холинергическая регуляция) и регуляцию кровоснабжения кожи (симпатическая α_1 -адренергическая регуляция).

Высшим центром терморегуляции является гипоталамус, при этом особое значение имеет его задняя доля.

39.5. Теплопродукция, теплоотдача

Произвольная и непроизвольная регуляция температуры тела

!
Ношение одежды и поиск удобного в плане температуры жилища служат примерами произвольной терморегуляции (условная терморегуляция); дрожь и потоотделение осуществляются при этом непроизвольно (автономно).

Если измеренная температура отличается от нормальной, могут запускаться либо **непроизвольная** (автономная) регуляция, либо **произвольная**. Последняя, называемая также условной терморегуляцией, заключается в улучшении внешних температурных условий посредством целенаправленной деятельности. Терморегуляторное поведение является единственной формой терморегуляции, которая наблюдается и у пойкилотермных животных, в частности когда они ищут солнечные места для согревания организма. Гомойотермные животные, кроме того, прибегают к эндогенным исполнительным элементам, которые регулируются независимо от желания. Элементы автономной терморегуляции преимущественно контролируются описанными выше нейронными сетями; гормональное влияние играет роль только при продолжительных процессах адаптации.

Теплопродукция

!
Регулируемое усиление теплопродукции может происходить в ходе повышения мышечного тонуса, дрожания на холода или разложения бурой жировой ткани.

Дрожь. При охлаждении сразу повышается мышечный тонус, чтобы при более сильном похолодании перейти к ритмическому сокращению мышц; это явление обычно называют дрожью от холода. Достигаемая при этом регулируемая максимальная теплопродукция у человека может в 3–5 раз превышать основной обмен. Помимо непроизвольных сокращений, теплопродукцию можно повышать и за счет активного сознательного напряжения мышц.

Эффективность дрожи. У человека эффективность дрожи ограничена, потому что по мере усиления интенсивности дрожи приток крови к поверхности тела увеличивается и тепло исчезает. Критическая внешняя температура для раздетого человека составляет примерно 25 °C при условии средней влажности воздуха. Полные люди выдерживают более низкие температуры. Если значение внешней температуры опускается ниже критического, потеря тепла начинает преобладать над его выработкой, могут наступать **гипотермия** и смерть от холода.

■■■ У покрытых шерстью животных во время дрожи тепло вырабатывается сравнительно более эффективно, так как шерстяной покров препятствует отдаче выработанного тепла.

Образование тепла без возникновения дрожи. Новорожденный человек непосредственно после рождения обладает всеми автономными терморегуляторными реакциями, они есть даже у преждевременно рожденных младенцев с весом при рождении около 1000 г. Регуляция теплопродукции у новорожденного заключается, главным образом, в контроле процесса термогенеза в **буровой жировой ткани**. Эта особая жировая ткань, клетки которой осуществляют мультилокулярное разложение жира и обладают многочисленными митохондриями; у впадающих в зимнюю спячку животных она сохраняется в течение всей жизни, но у человека с возрастом почти полностью исчезает.

Разоблачающие белки, находящиеся во внутренней мемbrane митохондрий, следят за тем, чтобы протонный градиент, вырабатываемый белками дыхательной цепи, не мог применяться в бурой жировой ткани для образования АТФ, в результате чего энергия высвобождается в виде тепла (разд. 39.3). UCP-1, называемый также **термогенином**, является таким переносчиком-униporterом H^+ . При продолжительной активности наряду с образованием тепла повышается плотность митохондрий и возникает гиперплазия бурой жировой ткани.

Теплоотдача бурой жировой тканью. Ткань, вырабатывающая тепло, расположена между ключицами, а также вдоль позвоночника и пронизана многими сосудами. В разветвленной сети сосудов под воздействием β_2 -адренергической стимуляции осуществляется передача тепла. Таким образом образование тепла может увеличиваться в один или два раза по отношению к основному обмену; у новорожденных дрожь начинается только при сильном морозе.

Проведение тепла и теплоотдача в процессах кондукции и конвекции

! Образовавшееся тепло должно распределяться по организму и выделяться во внешнюю среду; основную ответственность за внутреннее проведение тепла несет конвекция.

Кондукция. Кондукцией называется распространение тепла через материю. Теплопроводность воды в несколько раз выше, чем воздуха, поэтому в сауне температура воздуха в 90 °C переносится достаточно хорошо, но вряд ли кому-то пришла бы в голову идея лежать в ванне с водой такой же высокой температуры. И наоборот, потеря тепла в холодной воде очень велика.

Конвекция. Ветерок во время жары приносит приятное ощущение свежести, удаляя разогретый

организмом воздух от поверхности кожи. Такая форма теплоотдачи называется конвекцией. При отсутствии ветра тоже возникает конвективная теплоотдача, поскольку нагретый слой воздуха поднимается к поверхности кожи и заменяется более прохладным воздухом. Этот процесс называют **естественной или свободной конвекцией** в отличие от **вынужденной конвекции**, условием которой является внешний поток воздуха.

Плавание в холодной воде вызывает ускоренную конвективную потерю тепла, которая приводит к повышению энергетического обмена за счет работы мышц. В связи с этим потерпевшие кораблекрушение должны избегать движения, чтобы выжить в холодной воде. **Время выживания** в воде температурой 4 °C составляет всего лишь несколько минут.

Конвекция также является основным транспортным механизмом внутреннего тепла. Высокий показатель теплопроводности крови (87% от показателя для воды) допускает эффективный конвекционный транспорт тепла, осуществляемый кровотоком от наружных частей тела к поверхности кожи.

Ослабление конвекции при помощи одежды. Изолирующий эффект одежды и шерстяного покрова основан на остающихся в ткани или подшерстке небольших воздушных пространствах, в которых не происходит никакой конвекции. Следовательно, тепло отдается только путем кондукции через воздух, имеющий низкий показатель теплопроводности. Покров защищает как от холода, так и от сильной жары, поэтому, например, верблюдовы могут обитать как в пустыне (одно- и двугорбые верблюды), так и в горах (ламы и альпаки).

Регуляция проведения тепла. У человека кровоснабжение выступающих частей тела, таких как пальцы, осуществляется обратным кровотоком: теплая артериальная кровь достигает холодных конечностей (пальцев на руках и ногах, ушей и носа) только после того, как пройдет мимо текущей в обратном направлении охлажденной венозной крови. В результате пальцы, находящиеся на морозе, значительно охлаждаются. Зато внутренние органы остаются теплыми, так как холодная кровь из ладоней и ступней снова разогревается в артериях, прежде чем достичь внутренних частей организма. Теплоотдачу посредством конвекции человек может регулировать самостоятельно: в особенно важных для теплоотдачи участках интенсивность кровоснабжения способна изменяться более чем в 100 раз. Наряду с прекапиллярными артериолами там расположены крупные вытянутые **артериовенозные анастомозы**, расширение которых особенно сильно усиливает кровоснабжение конечностей при понижении возбуждения симпатической нервной системы. В области туловища и верхних конечностей изменение α -адренергической иннервации сосудов вызывает 10-кратное изменение интен-

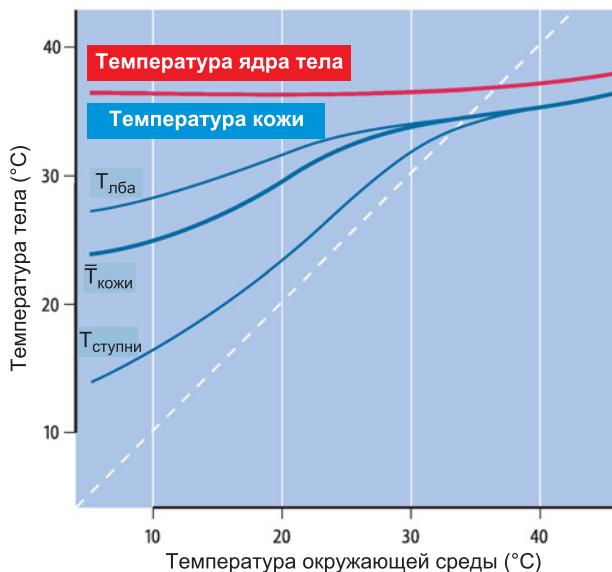


Рис. 39.12. Локальные значения температуры тела в зависимости от внешней температуры. Схематичные графики значений температуры в глубине тела (красный), средней температуры кожи ($\bar{T}_{кожи}$) и температуры двух отдельных участков кожи (синие) в виде функций от внешней температуры. Хорошо прослеживается сильное понижение температуры кожи конечностей (ступня) в холода и незначительное повышение внутренней температуры при воздействии жары. «Сопротивляться холоду» можно лишь временно; начиная с температуры ниже 30 °C эта температура тоже снижается

сивности кровоснабжения, в области лба и головы терморегуляторное понижение интенсивности кровоснабжения (например, на холода или при повышении температуры тела) выражено еще слабее (рис. 39.12). Именно поэтому при подозрении на жар, чтобы измерить температуру, руку прикладывают ко лбу.

Теплоотдача путем излучения

! В искусственно созданных климатических условиях, таких как офис с кондиционером, теплоотдача осуществляется путем излучения.

Излучение. Инфракрасное излучение, исходящее от кожи, способствует значительной теплоотдаче (рис. 39.13). Излучение не зависит от проводящей среды. При комфортной температуре больше половины всей теплоотдачи (у одетого человека) осуществляется за счет излучения.

Тепловое излучение и пигментация кожи. Интуитивно с точки зрения терморегуляции вряд ли можно предполагать, что люди с темной пигментацией кожи должны жить в теплых районах, так как мы знаем, что этот цвет поглощает тепловое излучение. Однако отличие черного от белого обусловлено способностью поглощать видимое свето-

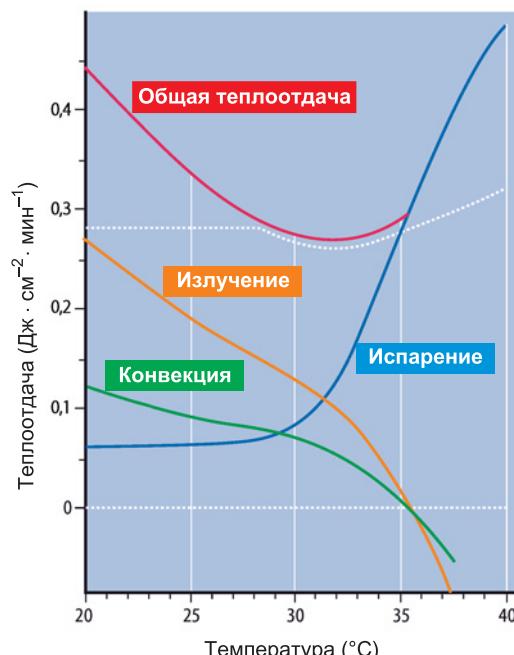


Рис. 39.13. Механизмы теплоотдачи. Начиная с 30 °C у нас начинается потоотделение. На рисунке представлена зависимость интенсивности теплоотдачи путем излучения, конвекции и испарения от различных значений внешней температуры. При комнатной температуре излучение является основной формой теплоотдачи, конвекция и испарение следуют далее. Если внешняя температура превышает внутреннюю температуру организма, теплоотдача возможна только путем испарения

вое излучение. Хотя при черной пигментации кожи поглощается видимый свет (так же как и вредное ультрафиолетовое излучение), она позволяет излучать тепло в инфракрасном спектре. Таким образом, теплоотдача и поглощение тепла в результате излучения не зависит от пигментации кожи человека.

Теплоотдача путем испарения

! Если внешняя температура превышает температуру поверхности тела, теплоотдача может осуществляться только путем испарения.

Теплоотдача за счет испарения. Конвекция и излучение, как и прямая передача тепла, возможны при условии наличия разницы между температурой тела и внешней температурой. При значениях внешней температуры, превышающих температуру тела, тепло может выделяться только за счет потоотделения. Теплоемкость водяного пара составляет 2400 кДж/л. Испарения 3 л воды с поверхности кожи и слизистых оболочек достаточно, чтобы удалить все тепло, которое вырабатывается в покое в течение целого дня. Испарение пота

жей у человека является самой эффективной формой теплоотдачи.

Потоотделение. В результате симпатической холинергической стимуляции экзокринные потовые железы выделяют на поверхность кожи жидкость, которая затем испаряется. Скорость секреции примерно из 2 млн экзокринных потовых желез за короткий период может превысить 2 л/ч. Как правило, пот гипотоничен. Концентрация поваренной соли в нем лишь ненамного меньше, чем в крови (5–100 ммол/л). В связи с этим потеря соли при сильной жаре может быть значительной (разд. 30.5). Если при потоотделении потеря воды не компенсируется, то потоотделение ослабляется по мере увеличения дегидратации.

Теплоотдача посредством испарения происходит до тех пор, пока испарение воды с кожи (примерно 47 мм рт. ст. при 37 °C) протекает интенсивнее, чем испарение воды во внешней среде. Испарение воды зависит от разницы значений температуры и относительной влажности, т. е. в сауне теплоотдача может осуществляться только при условии, что внутри сухо. Испарение еще больше усиливает нагрузку на организм у находящихся в сауне людей. Даже при окружающей 100%-й относительной влажности мы можем выделять тепло в результате испарения, пока внешняя температура ниже температуры поверхности кожи. Однако мы не сможем долго находиться в климате с высокой влажностью и одновременными температурами выше 37 °C.

Perspiratio insensibilis. Так называемое *perspiratio insensibilis* проявляется в том, что вода незаметно диффундирует во внешние слои эпидер-

миса кожи (экстраглануллярная теплоотдача) и выделяется слизистыми оболочками дыхательных путей в форме водяного пара в воздух. Посредством *perspiratio insensibilis* может теряться до 500–800 мл воды в день, но при этом такой пассивный тип теплоотдачи составляет примерно 20% общей теплоотдачи.

Терморегуляция у новорожденного. У новорожденных соотношение между поверхностью тела и его объемом примерно в три раза больше, чем у взрослого человека. Изолирующий слой у младенцев также меньше, так как покровы тела достаточно тонкие и подкожная жировая ткань слабо развита. Последствием является образование термонейтральной зоны, температура которой колеблется между 32 °C и 34 °C (**рис. 39.14**). При **преждевременных родах** для ухода за очень маленькими недоношенными детьми необходимы терmostатические инкубаторы. Как было указано ранее, в отличие от взрослого человека организма новорожденного использует термогенез в бурой жировой ткани, дрожь возникает только при сильном тепловом стрессе.

Климатические факторы

! Эффективная температура — это результирующий параметр, который учитывает различные климатические факторы; при индифферентной температуре мы находим климат приятным.

Внешний климат. Печь выделяет приятное тепло, несмотря на то что температура в комнате остается достаточно низкой, так как для оценки воздействия окружающего климата на человека необходимо учитывать четыре внешних фактора:

- температуру воздуха;
- влажность воздуха;
- скорость ветра;
- температуру излучения.

Повышенное тепло излучения, как тепло из печи, может компенсироваться низкой температурой воздуха.

Результирующий климатический параметр. Различные комбинации четырех климатических факторов пересчитываются в зависимости от задачи в различные результирующие климатические параметры, например в **эффективную температуру**. **Коэффициент резкости погоды** является излюбленным параметром для определения такой «ощущаемой» температуры. Каждый знает из своего собственного опыта: при одинаковой температуре и в одинаковой обстановке можно перестать потеть (или мерзнуть). Прежде всего эффективная ощущаемая температура при более низких температурах и большей скорости ветра может быть намного ниже измеренной температуры воздуха. Коэффициент резкости погоды — это эффективная ощущае-

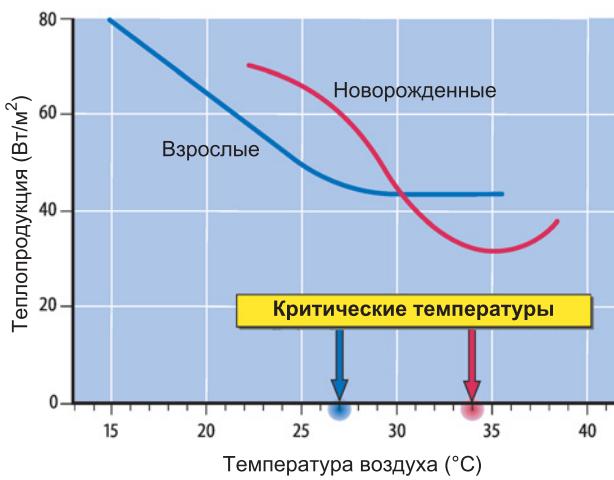


Рис. 39.14. Терморегуляция у новорожденного и взрослого. Механизмы терморегуляции запускаются уже при температурах ниже 34 °C. Это необходимо, потому что изолирующие покровы тела тонкие, а выработка тепла в покое невелика. Нижняя граница температуры, при которой возможна гомойотермия, у взрослого человека колеблется между 0 °C и 5 °C. У новорожденных это значение существенно отличается и находится между 23 °C и 25 °C

мая температура, которую определяют при определенной температуре воздуха и скорости ветра вследствие турбулентной теплоотдачи с кожи. Так, например, при температуре воздуха 0 °C и скорости ветра 30 км/ч эффективная ощущимая температура кожи составляет 13 °C.

Термической нейтральной зоной называют такой диапазон внешней температуры, при которой не возникает ни дрожь, ни повышенное потоотделение (рис. 39.15). Однако это не означает, что при такой температуре нам должно быть комфортно. Комфортная индифферентная температура находится ближе к верхней границе термической нейтральной зоны. У сидящего легко одетого человека при условии ограниченного движения воздушных масс и при относительной влажности воздуха около 50% **комфортная температура** составляет при-

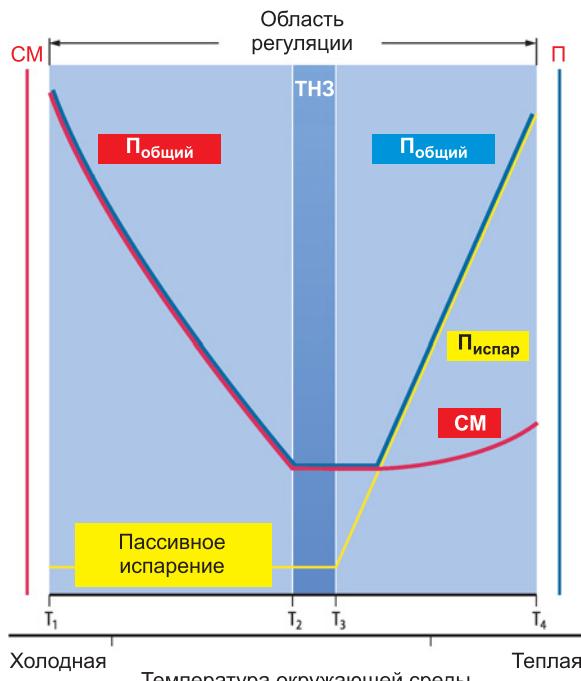


Рис. 39.15. Термовой баланс в зависимости от окружающей температуры (средняя влажность воздуха). В пределах тепловой нейтральной зоны (ТНЗ) для поддержания баланса достаточно приспособления кровоснабжения кожи к окружающим условиям. Ниже ее (при значении температуры ниже T_2) необходим дополнительный источник тепла и возникает дрожь от холода. Скорость метаболизма (красная линия; СМ) при этом повышается. Ниже значения T_1 потеря тепла превышает максимально возможный уровень теплопродукции; наступает гипотермия. Выше значения T_3 тепло должно выделяться в процессе потоотделения (синяя линия; П). Ниже значения T_3 теплоотдача путем испарения осуществляется исключительно через *perspiratio insensibilis* (пассивное испарение). Выше значения T_3 теплопродукция в ходе метаболизма и поглощение тепла превышают максимально возможный уровень испарительной теплоотдачи; наступает гипертермия.

мерно 25–26 °C. Эмпирически рассчитанная шкала комфорта (рис. 39.16) указывает **эффективную температуру**, соответствующую каждой степени дискомфорта. В связи с более высокой теплопроводностью воды ее температура должна быть равна 35–36 °C, чтобы при полном покое достигалась термическая комфортность.

Дискомфорт. Для измерения определенной степени дискомфорта эффективную температуру задают числовым значением по оси абсцисс, помещая нужную точку между соответствующей линией дискомфорта и линией, обозначающей **относительную влажность 50%**, на этой же оси (рис. 39.16). Например, все комбинации температуры и влажно-

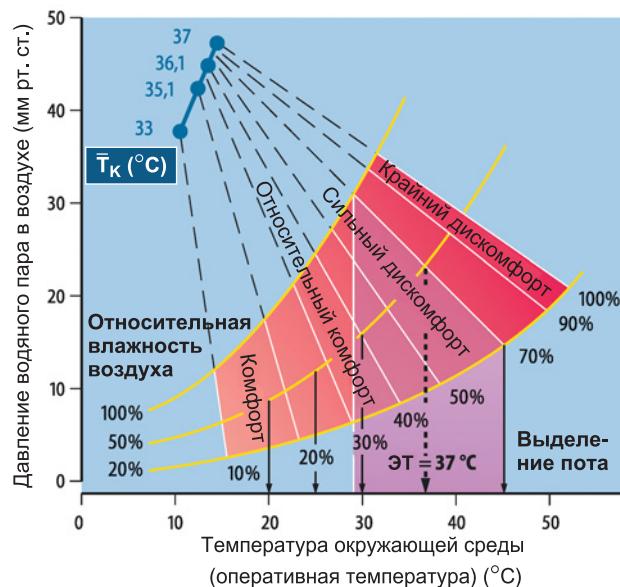


Рис. 39.16. Термический дискомфорт. Психометрическая диаграмма термического дискомфорта человека, занимающегося легким физическим трудом, в зависимости от влажности воздуха и окружающей температуры (действующая температура рассчитывается по средним значениям температуры излучения и температуры воздуха). Испытуемый легко одет, скорость ветра невысокая (0,5 м/с). T_k (синяя линия) — средняя температура кожи; от оранжевого до красного — область дискомфорта, увеличивающаяся вместе со значениями температуры и парциального давления водяного пара; желтые линии — относительная влажность воздуха (20%, 50%, 100%). Проценты на конвертирующих линиях, обозначенные черным цветом и нанесенные на T_k -линию слева вверху, показывают интенсивность выделения пота кожей. При 70%-м выделении пота ощущаемый дискомфорт расценивается как сильный между значениями температуры в 30 °C и относительной влажности воздуха 100% и 45 °C и относительной влажности воздуха 20% (фиолетовая зона). Эффективной температурой (ЭТ) считается действующая температура при относительной влажности воздуха 50% (черная линия пунктиром), т. е. фиолетовое поле соответствует эффективной температуре при 37 °C.

сти, расположенные в фиолетовом поле (от 29 °C и относительной влажности 100% до 45 °C и относительной влажности 20%), соответствуют степени дискомфорта, который характеризуется эффективной температурой 37 °C. Дискомфорт при тепловом стрессе повышается вместе со средней температурой кожи и сопровождается потоотделением. При превышении максимального уровня потоотделения (100% на рис. 39.16) компенсация теплового баланса больше невозможна; пот стекает с тела, поскольку его выделение превышает возможность испарения. Климатические условия по другой сторону этой границы переносятся лишь в течение короткого времени.

Акклиматизация к холоду и теплу

! Адаптивные изменения, касающиеся терморегуляции, в основном выражаются потоотделением; от холода мы защищены плохо.

Акклиматизация к жаре. Если человеку очень жарко, то тепло усиленно переносится к поверхности тела и отдается наружу. Повышение частоты сердечных сокращений и минутного объема сердца, которое необходимо для внутреннего теплового обмена, может быть очень значительным, особенно во время работы. При этом должно вырабатываться достаточное количество пота, а водный и электролитный балансы могут нарушаться. Акклиматизация является физиологическим приспособлением к особым климатическим условиям. Индивидуальная адаптация нацелена на то, чтобы были соблюдены три следующих требования: поддержание **внутренней температуры тела, кровообращения и водно-электролитного баланса**.

39.3. Фетальная и неонатальная терморегуляция

Плод обладает интенсивным энергетическим обменом, из-за чего значение внутренней температуры нерожденного ребенка оказывается на 0,3–0,5 °C выше по сравнению с материнским. В кровеносную систему матери через пуповину передается 85% тепла, выработанного плодом. Оставшаяся часть выделяется в материнский организм через кожу ребенка. Если кровоток в пуповине ограничен, то температура тела плода может повышаться, что воздействует на рост и развитие мозга. Дополнительное тепло плод не способен обратить себе на пользу, при этом теплопродукция бурой жировой ткани активно подавляется веществами **плаценты**. К таким ингибиторам терморегуляции относятся **аденозин** и **простагландин E₂**. Суть механизма препятствования теплопродукции заключается в сокращении потребления плодом кислорода. Благодаря этому, запасы бурой жировой ткани, сбереженные в результате ингибирования теплопродукции, могут сохраняться в течение некоторого времени после рождения.

Непосредственно в процессе родов происходит охлаждение ребенка. В течение последующих нескольких часов организм должен помешать дальнейшему понижению температуры тела. Для этого начинается выработка энергии посредством окисления бурой жировой ткани. У **недоношенного ребенка** может произойти резкое снижение температуры тела, поскольку в связи с меньшим изолирующим слоем жира и недостаточным отношением площади к объему у таких детей намного более слабая термическая изоляция. С возможной гипотермией связаны повышенный уровень смертности и склонности к развитию заболеваний.

Недоношенные дети, появляющиеся на свет до 28-й недели беременности, охлаждаются при температуре ниже 40 °C, если они без одежды, а влажность в помещении составляет только 20%. Для поддержания температуры тела таких детей недостаточно традиционного разогревания посредством растирания, запеленывания в сухое полотенце и отогревания с помощью теплового излучения. Всемирная организация здравоохранения в 1994 г. рекомендовала прикладывать ребенка к матери и закутывать его одеждой или нагретым полотенцем, закрывающим и мать, и ребенка. В качестве альтернативы ребенка, запеленутого в теплое полотенце, можно поместить в **инкубатор** или воспользоваться искусственной пленкой, в которой должна поддерживаться высокая влажность воздуха.

Механизмы акклиматизации к теплу. У людей, привыкших к жаре, наблюдается **повышенное потоотделение**. Кажется, что эта адаптация осуществляется самими потовыми железами. При этом любопытно, что у людей, проходящих процесс акклиматизации к жаре, потоотделение начинается даже при невысокой температуре тела, что позволяет максимально снизить нагрузку на кровеносную систему по переносу тепла. Этот процесс осуществляется за счет изменений водного и соляного балансов организма.

Посредством еще не до конца изученных механизмов выработка пота уменьшается, при этом поверхность кожи покрывается потом (**гидромейоз**); в противном случае выделение пота не приносил бы пользы. Усиленное высвобождение альдростерона снижает потерю солей, выходящих через пот. У людей, перенесших процесс акклиматизации к жаре, наблюдается увеличение объема плазмы и повышение концентрации белков плазмы. Эти механизмы адаптации к жаре обеспечивают приспособление кровообращения, поддерживая венозный отток крови в тепле. Иначе расширение пор кожи и потеря жидкости привели бы к снижению минутного объема сердца.

Индивидуальную форму адаптации к жаре наблюдают в тропиках у людей, которые избегают тяжелой физической работы. В отличие от физически активных людей предел потоотделения у них

достижется только при более высоких температурах тела.

Поэтому адаптированный человек намного меньше потеет при ежедневном тепловом стрессе и сохраняет жидкость в организме (**выработка толерантности**).

Приспособление к холodu. Для защиты от холода существует своего рода адаптация по выработке толерантности, сначала она была обнаружена у некоторых этнических групп (австралийские аборигены, корейские искательницы жемчуга). Адаптация развивается при регулярном продолжительном стрессе из-за холода, при этом **предел возникновения дрожи** сдвигается до самых низких показателей. У инуитов и индейцев Алакалуфа, живущих на островах Западной Патагонии, наблюдают повышение **основного энергетического обмена** на 25–50%. Однако представляют ли он особую форму приспособления или является лишь результатом постоянно высокой физической активности, неизвестно. Самое эффективное приспособление к холоду — это ношение соответствующей одежды.

Коротко

Теплопродукция и теплоотдача

Человек постоянно продуцирует тепло. В удобных климатических условиях, т. е. при **индифферентной температуре**, теплоотдача в основном осуществляется посредством излучения. Другие механизмы, такие как проведение тепла через воздушную массу (**кондукция**) или ускоренная кондукция путем направления воздушного потока (**конвекция**), а также **потоотделение** играют крайне незначительную роль. Потоотделение, т. е. теплоотдача путем испарения, является наиболее эффективным механизмом теплоотдачи. Его доля в общем процессе теплоотдачи увеличивается по мере повышения внешней температуры. Если внешняя температура выше температуры тела, то испарение остается единственной возможностью теплоотдачи. Тепло постоянно незаметно выделяется в окружающую среду путем ***perspiratio insensibilis***. Теплоотдача осуществляется в результате испарения воды через поверхность кожи и легких.

Человек больше приспособлен к выделению тепла, чем к его дополнительной выработке. Хотя выработка тепла в результате напряжения мускулатуры и дрожи способствует образованию дополнительного его количества, очень большая часть этого тепла выделяется через покровы. Новорожденные используют другой механизм продукции тепла, не связанный с дрожью; у них начинается разложение бурой жировой ткани, прежде чем появится дрожь. Приспособление механизмов теплорегуляции к особенно жарким или холодным климатическим условиям называется **акклиматизацией**. Акклиматизация в жарких регионах в основном осуществляется посредством усиленного потоотделения. Однако человек почти не располагает дополнительными механизмами для того, чтобы приспособиться к холоду.

39.6. Терморегуляция в норме и при патологии

Нормальные физиологические изменения внутренней температуры тела

! Температура тела повышается при тяжелой физической работе; однако и без физической деятельности наблюдаются ежедневные перепады внутренней температуры тела, а также циклические ее колебания.

Температура тела при физической нагрузке. При достижении финиша ректальная температура марафонского бегуна составляет 39–40 °С. Однако прежде чем стабилизироваться на более высоком уровне, температура кожи может временно снизиться в начале забега, что вызвано сужением сосудов. Насколько повышается температура внутри тела, зависит от внешней температуры (рис. 39.17).

Регуляция внутренней температуры тела во время работы. Необходимым условием для поддержания нормальных значений температуры внутри организма является достаточное потоотделение, которое, впрочем, не может осуществляться в полном объеме после обезвоживания. В связи с этим, чтобы достичь высоких результатов в определенных видах спорта, необходимо обильное питье.

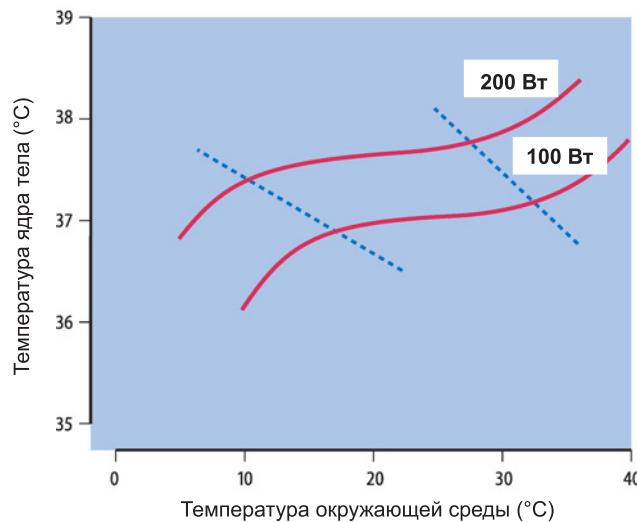


Рис. 39.17. Внутренняя температура тела при нагрузке. Температура пищевода как функция значений окружающей температуры (относительная влажность 50%) у тренированного испытуемого (красные линии) после 2-часовой слабой и 2-часовой сильной физической нагрузки (упражнение на эргонометре), схематичный вид (приблизительные значения в Ваттах). Между синими пунктирными линиями находится зона, в которой во время работы повышение внутренней температуры тела от окружающей температуры зависит лишь незначительно

Пример марафонского забега демонстрирует гибкость терморегуляции. Нормальное значение поддерживается не при всех условиях. Во время работы ощущимо только начальное повышение температуры, после этого норма устанавливается на более высоком **уровне температуры**. При этом облегчается теплоотдача путем испарения, так как последнее зависит от температуры поверхности.

Циклическая ритмика. Когда вечером мы ложимся спать, нам часто холодно, однако утром в постели достаточно тепло. Это ощущение часто обманчиво (рис. 39.18). Ранним утром температура внутри тела примерно на один градус ниже самого высокого вечернего показателя. Эта суточная периодичность (циркадианные ритмы; гл. 9) не обусловлена повышенной активностью, а сохраняется даже при изоляции от внешнего мира (например, опыты в изоляции без внешних признаков времени).

Месячные колебания. Незадолго после овуляции базальная температура увеличивается

в среднем на 0,5 °С. Такой повышенный уровень температуры сохраняется до начала следующей менструации (рис. 39.18). Измерение утренней базальной температуры может найти применение в диагностике цикла и предохранения от беременности (гл. 22),

Патофизиологические отклонения в значениях внутренней температуры тела

■ При жаре температура тела повышена в результате сдвига нормы; внешнее воздействие теплом или холодом также может изменить внутреннюю температуру тела.

Жар. Жар необходим для борьбы с инфекцией или это избыточная реакция организма? На этот вопрос до сих пор нет однозначного ответа. Жар отличается от других форм гипертермии тем, что представляет собой результат целенаправленного повышения температуры, т. е. это внутренняя норма, устанавливаемая медиаторами воспаления (разд. 24.1), что становится ясно из двухфазового характера жара: при повышении температуры организм вырабатывает больше тепла в результате сужения сосудов кожи, и начинается дрожь (озноб; см. Введение), пациент бледнеет и покрывается холодным потом. Обратные симптомы наблюдаются при снижении жара (часто ночью), улучшается кровоснабжение кожи, и человек начинает потеть (см. Введение).

Пирогены. Вещества, вызывающие жар, называются **пирогенами**. Неаутогенные, или **экзогенные**, пирогены встречаются достаточно часто, например, фрагменты стенок клеток бактерий, которые возникают из **липпополисахаридов** (эндотоксины). Они побуждают **макрофаги** к образованию переносящих жар пептидов, которые, будучи аутогенными, называются **эндогенными пирогенами**. К палитре эндогенных пирогенов относятся интерлейкины (IL-1, IL-6), интерфероны и факторы некроза опухоли. Эти вещества запускают целый ряд процессов иммунной защиты. Эндогенные пирогены стимулируют образование **простагландинов E₂** (PGE₂), играющего ключевую роль в возникновении жара.

Установление нормального (требуемого) значения температуры. PGE₂ устанавливает в гипоталамусе то значение температуры, которое далее расценивается организмом как нормальное. Как PGE₂ туда попадает или как он синтезируется ЦНС самостоятельно, до конца не изучено. Хотя эндогенные пирогены неспособны преодолеть энцефалогематический барьер, они все же в состоянии стимулировать образование PGE₂, а именно воздействуя на **терминальную пластинку** (*lamina terminalis*), которая, будучи органом, выстилающим желудочек, в такой степени барьера не защищена. Синтез PGE₂ осуществляется под влиянием

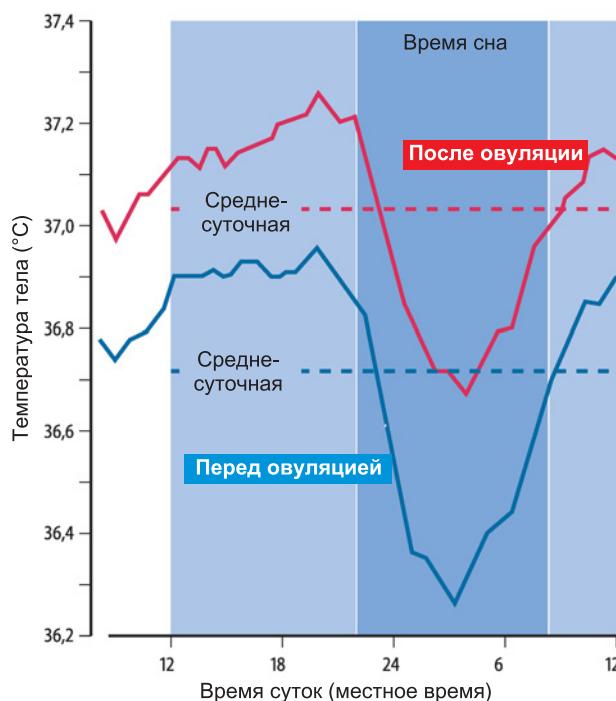


Рис. 39.18. Циркадианный ритм изменения значений температуры тела. Внутренняя температура тела изменяется в течение суток. Минимум достигается ночью (в ранние утренние часы). Синяя линия внизу показывает усредненные по 10 женщинам значения температуры в продолжение суток во время первой половины цикла (превоуляторные). Красная линия вверху показывает соответствующие значения во время второй половины цикла (постовуляторные). Темно-синяя зона — период сна; голубая зона — период бодрствования. У мужчины подобные суточные колебания также присутствуют, однако (что неудивительно) зависимости изменения температуры от менструального цикла нет

эндогенных пирогенов посредством фосфолипазы А₂, которая в большом количестве высвобождает из фосфолипидов клеточных мембран арахидоновую кислоту. Под воздействием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты высвобождается PGE₂. Эффективным способом снизить температуру является торможение циклооксигеназы с помощью **ацетилсалициловой кислоты** или **парацетамола**.

39.4. Злокачественная гипертермия

Причины. Эндогенная злокачественная гипертермия — это опасное осложнение при общем наркозе (особенно при ингаляционном наркозе и использовании **сукцинилхолина**), вызванное избыточным образованием тепла в мышцах, которое сопровождается сильно повышенным тонусом. К этому заболеванию существует наследственная предрасположенность. Причинами считаются мутации в **рианодиновых рецепторах** в клетках скелетных мышц (RYR₁), однако случаи злокачественной гипертермии встречаются и у пациентов с мутациями α_1 -звена **дигидропиридиновых рецепторов**.

Симптомы. В результате повышенного внутриклеточного высвобождения или притока Ca²⁺ его концентрация в миоцитах может становиться крайне высокой, что приводит к сокращению мышц и опасному для жизни уровню выделения тепла.

Подавление жара, антипирез. У женщин на последних сроках беременности и у новорожденных детей при инфекционных заболеваниях часто нет жара, так как работают антипиритические медиаторы, высвобождающиеся гипоталамусом. К ним относятся **антидиуретический гормон** и **меланоцитстимулирующий гормон**. Ограничение температуры необходимо, поскольку температуры выше 39,5–40 °C создают огромную нагрузку на обмен веществ и кровообращение. В течение короткого периода организм может вынести повышение температуры до 42 °C, температура выше 43 °C переносится без осложнений только в очень редких случаях. **Пожилым людям** терапевтическое снижение температуры необходимо для того, чтобы защитить кровеносную систему. Также нужно сбивать температуру маленьким детям, поскольку у них имеется склонность к особенно сильному повышению температуры, которое может сопровождаться **лихорадочными судорогами**.

Гипотермия. При низкой внешней температуре или в холодной воде меры защиты от холода могут выражаться чрезвычайно сильно. Организм может в четыре раза повысить уровень теплопродукции посредством дрожи и повышения мышечного тонуса. Если этого недостаточно, организм постепенно охлаждается. В случае если температура в глубине тела из-за холода опускается до 34 °C, механизмы защиты от переохлаждения поначалу работают очень активно, однако, если понижение температу-

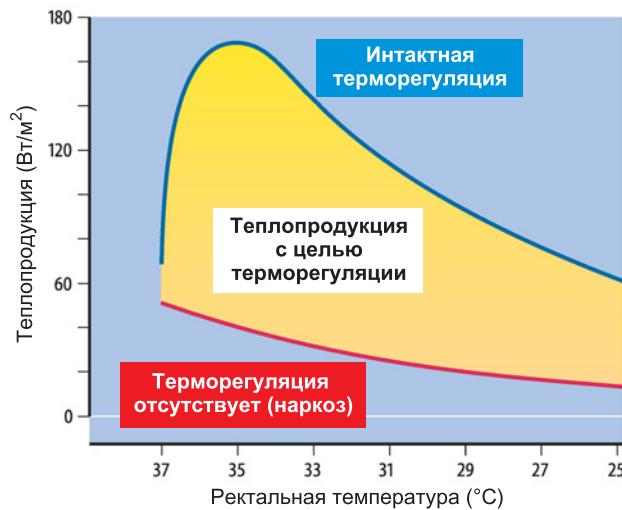


Рис. 39.19. Теплопродукция в случае охлаждения. У гомойотермных организмов при понижении температуры увеличивается активность обмена веществ. При введении в легкий наркоз (синяя линия) механизмы терморегуляции продолжают работать, при охлаждении уровень обмена веществ повышается до максимума. Однако температура тела продолжает понижаться, в соответствии с правилом Вант-Гоффа активность обмена веществ также падает. При введении в более глубокий наркоз (красная линия) терморегуляция нарушается. Следовательно, скорость обмена веществ с самого начала охлаждения понижается в соответствии с правилом Вант-Гоффа. Желтая область — зона образования тепла с целью терморегуляции

ры тела продолжается, эти процессы затормаживаются (рис. 39.19). Пожилые люди имеют естественную склонность к гипотермии. Температура в глубине тела у них может снизиться до 35 °C, что не будет сопровождаться дрожью и сужением сосудов.

39.5. Расстройства, возникающие из-за пребывания на жаре

Солнечный удар. Солнечный удар возникает из-за долгого нахождения на солнце и раздражения мозговых оболочек и выражается сильным повышением температуры кожи головы при невысокой температуре тела, тошнотой и ригидностью затылка (менингизм). Солнечному удару подвержены прежде всего младенцы и маленькие дети.

Тепловой удар. Термовой удар представляет собой опасную для жизни клиническую картину, которая может проявиться при длительной гипертермии, в тех случаях, когда температура внутри тела долго остается выше 40 °C. Для него характерны серьезные повреждения мозга с последующим отеком (разд. 30.5), функциональными, а затем и структурными нарушениями, которые приводят к дезориентации, бреду (галлюцинациям), потере сознания и судорогам. Функциональные нарушения мозга вызывают

нарушение терморегуляции, особенно это затрагивает механизм потоотделения, в результате чего болезнь прогрессирует.

Коллапс вследствие воздействия высокой температуры. Менее опасным, чем тепловой удар, является коллапс вследствие воздействия высокой температуры, который может наступить даже при относительно небольшом тепловом стрессе. Он возникает из-за ортостатической перегрузки кровеносной системы. Снижение кровяного давления, возникшее в процессе стояния, приводит к обмороку. Температура тела при этом немножко повышенена и колеблется между 38 °C и 39 °C.

Перегрев и тепловые судороги. При длительной физической нагрузке в тепле может произойти перегрев, особенно если потеря соли и жидкости через пот не компенсируется. В результате возникает гиповолемический шок, сопровождающийся сужением периферических сосудов. Достаточное потребление электролитов и воды, как правило, приводит к нормализации состояния через 1–2 ч. В качестве осложнения перегрева могут возникать тепловые судороги, прежде всего во время тяжелой физической работы в жарком помещении. Тепловые судороги в основном начинаются тогда, когда с помощью питья компенсируется потеря воды, возникающая в результате избыточного потоотделения, но не потеря соли.

Лечение гипотермии. При лечении выраженной гипотермии разогревания через кожу часто недостаточно. Согревание кожи служит интенсивным температурным раздражителем, который уменьшает степень сужения сосудов, обусловленного сигналами от симпатической нервной системы. Повышение интенсивности кровоснабжения, обусловленное температурными факторами, вызывает дополнительное снижение температуры в глубине тела. Подходящим для этой цели методом является подача тепла через экстракорпоральную циркуляцию или вливание в брюшную полость теплых растворов.

39.6. Замерзание

При температуре тела около 26–28 °C может наступить смерть, вызванная изменениями характера

прохождения потенциалов действия в сердце, приводящими к **мерцанию желудочков сердца**. Медленное охлаждение приводит к смерти в результате остановки кровообращения. В этом случае для обеспечения конвекции тепла внутри тела минутный выброс сердца должен превышать 20 л/мин. Алкогольная интоксикация ослабляет восприятие холода и поэтому организм реагирует на охлаждение менее выраженно.

Коротко

Колебания температуры

В зависимости от времени суток и фазы цикла у женщин температура тела меняется. Повышение температуры тела происходит также во время тяжелой работы. Этим физиологически нормальным колебаниям противопоставляются патофизиологические изменения. Наиболее известным примером служит **жар**, вызываемый пирогенами. **Экзогенные пирогены** — это вещества, которые при попадании в организм побуждают макрофаги к производству эндогенных пирогенов. **Эндогенные пирогены** приводят к установлению новой нормы значения температуры в центральной нервной системе, вырабатывая простагландин Е₂, в результате чего температура тела повышается. Некоторые гипоталамо-гипофизарные пептиды, известные как циркулирующие гормоны, предположительно действуют в качестве эндогенных жаропонижающих медиаторов в центральной нервной системе.

Литература

- Blatteis CM (2007) The onset of fever: new insights into its mechanism. *Prog Brain Res* 162: 3–14
- Halle M, Persson PB (2003) Role of leptin and leptin receptor in inflammation. *Am J Physiol* 284 (3): R760–762
- Korner J, Woods SC, Woodworth KA (2009) Regulation of energy homeostasis and health consequences in obesity. *Am J Med* 122 (4 Suppl 1): S12–8
- Marino FE (2008) The evolutionary basis of thermoregulation and exercise performance. *Med Sport Sci* 53: 1–13

Глава 40

Спортивная физиология и физиология труда

Урс Бутелье

Введение

Недостаток физической активности считается в наши дни самым большим риском, — даже большим, чем курение или лишний вес, — возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (например, стенокардии, повышенного артериального давления, инфаркта). Это связано с тем, что дефицит движения часто сочетается с лишним весом, высоким артериальным давлением, сахарным диабетом II типа и нарушениями липидного обмена. За счет регулярной физической активности можно на 100% снизить риск появления лишнего веса, на 30% — риск возникновения артериальной гипертензии, на 50% — риск сахарного диабета II типа или инфаркта. В западных странах более половины населения малоподвижны и потому подвержены риску заболеть сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и т. д. В старости подвижные люди дольше остаются работоспособными и имеют лучшее качество жизни. Поскольку в настоящее время больше половины нашего населения осознанно отказывается от этих преимуществ, считается необходимым проводить основательную разъяснительную работу.

× расстояние/время (Ватт). Соответственно различают (рис. 40.1):

- **нагрузку** как предопределенное, заданное самостоятельно или кем-то другим требование (задачу), лишенное ценности как таковое. Подвергается ли человек нагрузке, в основном зависит от его воли, мотивации и способности обеспечивать требуемую производительность;
- **напряжение** как индивидуальную реакцию организма при выполнении работы, выражющуюся в изменениях различных параметров (например, частоты сердечных сокращений, интенсивности дыхания и т. д.), как признака физиологического стресса. Поскольку степень нагрузки в основном зависит от работоспособности испытуемого (см. ниже), нагрузка при одинаковой работе различается индивидуально.

Различают психическую и физическую нагрузку (**требования**) и, следовательно, **психическую и физическую** мощность. В большинстве случаев работа или нагрузка включает в себя оба компонента, которые можно разделять более или менее произвольно.

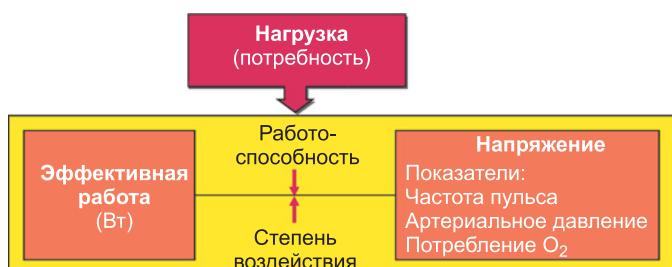


Рис. 40.1. Иллюстрация зависимости напряжения от нагрузки. Схема на примере динамической работы. Нагрузка — заданное требование (задача); человек выполняет работу, следя ей, при этом в зависимости от работоспособности и коэффициента полезного действия он подвергается большему или меньшему напряжению

40.1. Мощность и производительность

Мощность и нагрузка

! Мощность достаточно легко измерить, тогда как нагрузка и напряжение являются комплексными параметрами.

С физической точки зрения мощность определяется следующим образом: работа/время или сила ×

Физическая работа подразделяется на:

- динамическую работу (концентрическая и эксцентрическая мышечная активность, подвижная работа);
- статическую работу (изометрическая мышечная активность, поддержание положения тела и статические действия).

При этом концентрическая работа (мышцы как «мотор») также называется положительно-динамической, а эксцентрическая работа (мышцы как «тормоз», например, при подъеме в гору) — отрицательно-динамической.

Если при выполнении динамической работы известны сила, расстояние и время, то можно оценить физическую мощность **работы**; при изометрической статической работе мерой определения производительности считают произведение силы и времени.

Производительность

Производительность (работоспособность) — это индивидуальный признак, который может улучшаться в процессе обучения и тренировки.

Определение производительности. Под производительностью подразумевают способность к выполнению определенных задач. Эта способность приобретается в процессе обучения (в том числе моторного) и закрепляется в ходе **тренировки** (упражнений). Обучение и тренировка обеспечивают не только соответствующий опыт, но и способствуют специальному приспособлению организма; в связи с этим работоспособность, приобретаемая в профессии, спорте и досуге, всегда обладает спецификой в отношении задач.

Факторы влияния. Помимо приведенных на **рис. 40.2**, актуальная производительность зависит и от других факторов:

- возраста;

- пола;
- состояния здоровья;
- тренированности;
- одаренности;
- внешних воздействий.

Коротко

Мощность и производительность

Мощность работы человека зависит от активности скелетной мускулатуры и представляет собой нечто большее, чем просто физическая работа. Различают **физическую работу** (положительно-динамическую, отрицательно-динамическую или статическую) и **психическую работу** (умственную, эмоциональную). Индивидуальное напряжение зависит не только от нагрузки (требования), но и от индивидуальной работоспособности. Последняя может повышаться в процессе обучения и тренировки и зависит от различных факторов, таких как возраст и состояние здоровья.

40.2. Продукция энергии

Образование АТФ

Выполнение любой биологической функции требует энергии в форме АТФ; тем не менее концентрация АТФ практически не снижается даже при интенсивной работе мышц, поскольку четыре метаболических процессы могут ресинтезировать достаточно АТФ.

Поскольку физическая активность основывается на мышечном сокращении (разд. 6.1), АТФ необходим в качестве источника энергии. В связи с небольшой концентрацией АТФ в мышцах (примерно 5 мкмоль/г мышц), которой хватает лишь на несколько сокращений, АТФ необходимо постоянно ресинтезировать. Насколько такое ресинтезирование эффективно, можно определить по тому факту, что за время марафона происходит ресинтез примерно 60 кг АТФ. Такое же количество АТФ мы тратим за день, даже не занимаясь спортом.

Для ресинтезирования АТФ мышечная клетка располагает четырьмя следующими метаболическими процессами:

Гидролиз креатинфосфата. Макроэргическая фосфатная группа из креатина непосредственно переносится на аденоиндинофосфат (АДФ). Это происходит в **цитоплазме** мышечной клетки в непосредственной близости от сократительных филаментов **актина** и **миозина**. Процесс протекает очень быстро и не требует кислорода (O_2); однако запасы креатина очень малы: их хватает на 20 с максимальной интенсивности работы. В этом случае говорят об анаэробной безлактатной продукции энергии.

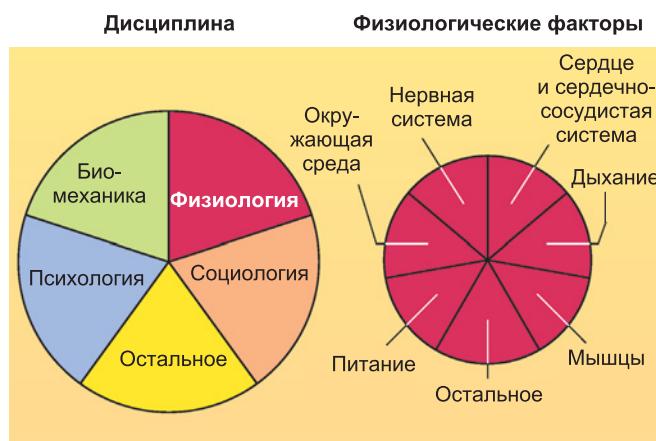


Рис. 40.2. Комплексная природа работоспособности. Относящиеся к работоспособности дисциплины и факторы, представленные в виде мозаики

■ **Анаэробный гликолиз.** При расщеплении глюкозы до пирувата из АДФ и свободного фосфата ресинтезируется АТФ. Этот процесс также происходит в **цитоплазме** и не требует O_2 . Если образующийся при анаэробном гликолизе НАДН не окисляется в дыхательной цепочке до NA^+ , образуется **молочная кислота**, которая распадается на положительно заряженные протоны и **отрицательно заряженный лактат**. Это происходит, если имеется слишком мало митохондрий (например, мышечные волокна IIx-типа) или если пируват транспортируется в митохондрию недостаточно быстро (пируват используется в цитоплазме в качестве **окислителя**). В этом случае говорят об анаэробной лактатной продукции энергии.

■ **Окисление углеводов.** Пируват и НАДН метаболизируются в митохондриях до воды и углекислого газа (CO_2), для чего необходим O_2 . Цикл лимонной кислоты и дыхательная цепь обеспечивают образование большого количества АТФ. В таком случае говорят об аэробной продукции энергии.

■ **Окисление жирных кислот.** В митохондриях жирные кислоты через **β -окисление** метаболизируются в цикле лимонной кислоты. Затем при участии O_2 , так же как и при окислении углеводов образуются АТФ, вода и CO_2 (аэробная продукция энергии).

Взаимосвязь между развиваемой мощностью и затратами субстрата на примере максимальной интенсивности ресинтезирования АТФ представлена в **табл. 40.1**. Она показывает максимально возможный оборот АТФ (мкмоль АТФ/г/с) для четырех процессов, обеспечивающих мышцу энергией. Если развиваемая мышцами мощность требует 1,0 мкмоль АТФ/г/с, то окисление жиров в лучшем случае способно обеспечить 0,25 мкмоль АТФ/г/с, тогда как остальная энергия должна поступать из углеводного обмена (в течение некоторого времени может даже гидролизоваться креатинфосфат). Окисление углеводов дает 0,25 мкмоль АТФ/г/с, оставшее количество АТФ (0,5 мкмоль/г/с) может быть получено исключительно посредством анаэробного гликолиза.

В редких случаях весь потребляемый АТФ мог бы вырабатываться в процессе анаэробного гликолиза. Это было бы очень невыгодно, поскольку имеющийся в распоряжении мышцы гликоген расходовался бы слишком быстро, и обусловленное накоплением протонов локальное подкисление могло привести к потере функциональности мышц. В основном интенсивность мышечной работы и временные аспекты в начале работы определяют, какие из четырех метаболических процессов будут активны.

Субстраты при выработке энергии

! Глюкоза и свободные жирные кислоты служат основными субстратами при выработке энергии, причем окисление жирных кислот позволяет экономить ценную глюкозу.

Эффект сохранения гликогена в мышцах.

Глюкоза и свободные жирные кислоты поступают из крови; они могут храниться в мышце в виде гликогена и триглицеридов. Длительная физическая активность (>20 мин) возможна только при преобладании аэробной продукции энергии. При анаэробном выработывании энергии затрачивалось бы слишком много ценного гликогена и в итоге происходило бы подкисление мышечной ткани, что ограничивает продолжительность физической активности. Гликоген ценен, потому что скорость ресинтеза АТФ из него вдвое выше по сравнению с жирами (табл. 40.1) и запасы гликогена (в среднем 500 г. меньше, чем мобилизуемые запасы жира (в среднем все 12 кг)). Поэтому выгоднее, чтобы большая часть получаемой энергии вырабатывалась в результате **окисления жиров** для сохранения гликогена. Сохранение гликогенаrationально, поскольку производительность мышечной работы может значительно повышаться только при переработке гликогена (например, промежуточный или конечныйрывок). Повышенный уровень окисления жиров с затратой O_2 по сравнению с окислением углеводов играет меньшую роль (см. энергетический эквивалент).

Мышечный гликоген сохраняется не только за счет окисления жира, но и в результате потреб-

Таблица 40.1. Субстраты и их основные параметры. Максимальная интенсивность синтеза АТФ в зависимости от используемого субстрата и конечные продукты, соответствующие этому максимально возможная продолжительность и дистанция бега. (По данным: Boutellier и Spengler, 1999)

Субстрат	Конечный продукт	Синтез АТФ мкмоль/г/с	Продолжительность	Дистанция
Креатинфосфат	Креатин + фосфат	1,6–3,0	10–20 с	100 м
Гликоген	H^+ + лактат	1,0	4 мин	1500 м
Гликоген + O_2	CO_2 + H_2O	0,5	100 мин	30 км
Жир + O_2	CO_2 + H_2O	0,25	Несколько дней	> 100 км

бления глюкозы в крови, которая может поступать из печени (распад гликогена печени или глюконеогенез из лактата и аминокислот) или из тонкого кишечника (всасывание глюкозы из пищи).

Обмен O_2 . Наряду с доступностью субстратов, для обеспечения возможности использования O_2 важны достаточное снабжение мышечных волокон капиллярами и большое число митохондрий.

40.1. Физическая активность у людей с диабетом

Сахарный диабет характеризуется повышенной концентрацией глюкозы в крови. Поскольку при физической активности глюкоза даже в отсутствие инсулина попадает в мышечные клетки, спорт является для страдающих диабетом отличным терапевтическим средством, помогая понижать уровень глюкозы в крови. Поэтому при физической активности этим людям требуется меньше лекарств (оральных антидиабетиков или инсулина). При несоблюдении этого правила существует опасность, что прежняя доза лекарств при физической активности может привести к резкой и опасной для жизни гипогликемии. В связи с этим необходим определенный опыт, чтобы правильно оценивать количество потребляемых углеводов, физическую активность и соответствующую дозу препарата.

Конечные продукты при выработке энергии

! Лактат, CO_2 и H_2O являются основными конечными продуктами при выработке энергии; CO_2 выводится при дыхании, H_2O используется в метabolизме повторно, а лактат окисляется или снова превращается в глюкозу.

Углекислый газ и вода. CO_2 , образующийся в мышечных волокнах при аэробном синтезе АТФ, попадает в кровь, транспортируясь в легкие преимущественно в форме бикарбоната (разд. 34.4 и 35.2), а затем выводится при дыхании (разд. 32.2 и 33.1). Вода, выделяющаяся в процессе окисления, остается в организме. Ее образуется примерно 300 г/день в отсутствие серьезной физической активности. Соответственно при физической активности воды образуется больше.

Выделение лактата. Молочная кислота, образующаяся при анаэробной продукции энергии (в основном в волокнах IIx-типа; разд. 6.6), при физиологическом рН распадается на лактат и H^+ . В соответствии с градиентом концентрации лактата он медленно транспортируется из волокон IIx-типа в кровь за счет работы **лактат⁺⁻-H⁺-котранспортеров**. У тренированных спортсменов мирового класса концентрация лактата в крови может увеличиваться с 1 до 20 ммоль/л.

Утилизация лактата. За счет обратного градиента концентрации лактат⁺⁻-H⁺-котранспортеры опосредуют поглощение лактата скелетными мышечными волокнами типов I и IIa, а также мышечными клетками сердца и клетками печени (лактат поглощается клетками, которые характеризуются наличием соответствующих ферментов и большой плотностью митохондрий). В этих клетках лактат может превращаться в пируват и окисляться в митохондриях с затратой O_2 . В результате такого процесса на моль глюкозы образуется всего на 2–3 моль АТФ меньше, чем вырабатывается при ее аэробном расщеплении, т. е. данный процесс очень эффективен с точки зрения энергопродукции. Получаемая энергия используется для того, чтобы снова преобразовать в глюкозу примерно треть лактата, поступающего в клетки печени (**глюконеогенез**), и для других целей.

Коротко

Выработка энергии

Скелетные мышечные волокна регенерируют необходимое для выполнения работы количество АТФ за счет четырех нижеследующих метаболических процессов:

- гидролиза креатинфосфата;
- анаэробного гликолиза;
- окисления углеводов;
- окисления жирных кислот.

Интенсивность работы определяет доминирующий обменный процесс. Поскольку запасы гликогена в организме невелики, очень важно экономить гликоген и вместо этого окислять жиры.

Обмен лактата

Лактат, образующийся преимущественно в волокнах II типа, превращается в волокнах I типа, клетках сердца и печени в пируват и затем окисляется в митохондриях с образованием большого количества АТФ.

40.3. Аэробная и анаэробная нагрузка

Выносливость

! Выносливость в основном базируется на аэробной продукции энергии; аэробную результативность можно оценить с помощью ступенчатых тестов и тестов на выносливость.

Под «результатом на выносливость» подразумевают физическую активность, которая может длиться минимум 20 мин. При этом энергия в основном вырабатывается **аэробно**. Для оценки **аэробной результативности** используется две формы тестов: ступенчатые тесты и тесты на выносливость.

■ Ступенчатый тест. Нагрузку на велоэргометре или беговой дорожке через одинаковые интервалы времени (**длительность ступени**) увеличивают на постоянную величину (**высота ступени**), как правило, испытуемого при этом доводят до утомления (разд. 40.5). На различных ступенях теста можно определить вентиляцию, потребление O_2 (V_{O_2}), частоту сердечных сокращений и концентрацию лактата в крови. При каждом переходе на новую ступень значения перечисленных параметров возрастают, и требуется несколько минут, чтобы они снова вернулись к устойчивым значениям (**стабильное, или steady-state состояние**). Длительность ступеней подбирается таким образом, чтобы в рамках выбранного периода достигалось приблизительное стабильное состояние. Поскольку дыхание, V_{O_2} и частота сердечных сокращений — в отличие от концентрации лактата в крови — достигают стабильных значений в течение 2–3 мин, длительность ступеней ступенчатого теста обычно составляет 2–4 мин. Высота ступени, как правило, находится в пределах 20–30 Вт, однако при ограниченной работоспособности может быть несколько ниже. Концентрация лактата в крови достигает стабильного состояния только через 8 мин. Тем не менее длительность ступени теста в 8 мин была бы слишком долгой, поскольку в этом случае большинство испытуемых утомлялись бы еще до достижения максималь-

ной нагрузки из-за длительного напряжения. Максимальная нагрузка обратно пропорциональна работе, выполняемой во время теста.

■ Тест на выносливость. С помощью него исследуют поведение организма во времени при **постоянной нагрузке** (разд. 40.5). В качестве примера приведем окисление жиров, доля которого в аэробной продукции энергии постепенно увеличивается в течение первых 30 мин, пока не достигнет стабильного состояния. Повышение интенсивности окисления жиров можно проследить по снижению **респираторного коэффициента**. В зависимости от нагрузки в процессе теста на выносливость рано или поздно развивается утомление, которое можно определить, например, по увеличению объема дыхания и частоты сердечных сокращений (рис. 40.3). Тест на выносливость при соответствующей интенсивности обычно продолжается до тех пор, пока испытуемый окажется не в состоянии продолжать выполнение мышечной работы и не прекратит тест «из-за переутомления».

Начало и окончание работы

! В начале работы анаэробная продукция энергии поддерживает аэробный процесс.

Дефицит O_2 . В отличие от развиваемой мощности, которая при проведении ступенчатого теста достигает необходимого уровня в течение нескольких секунд, например 100 В (рис. 40.4), V_{O_2} повышается медленно, и **устойчивое значение** достигается только через 2–3 мин. Таким образом, V_{O_2} отстает от энергетической потребности, которая первоначально покрывается за счет других источников энергии (рис. 40.5); это создает дефицит O_2 в начале работы.

Необходимое в начале работы количество АТФ, которое не обеспечивается окислительным фосфо-

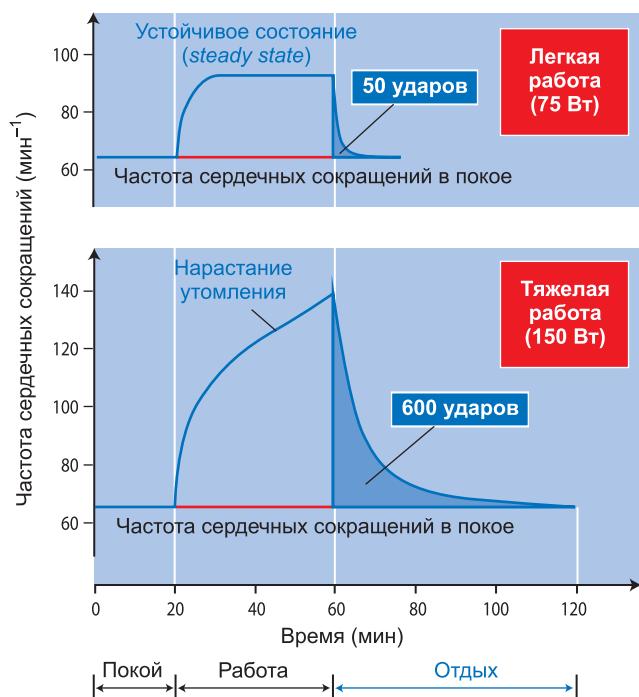


Рис. 40.3. Частота сердечных сокращений и работа. ЧСС испытуемого со средней работоспособностью при выполнении легкой и тяжелой динамической работы с постоянной нагрузкой. Синие зоны: суммарный пульс восстановления. (По данным: Muller, 1961)

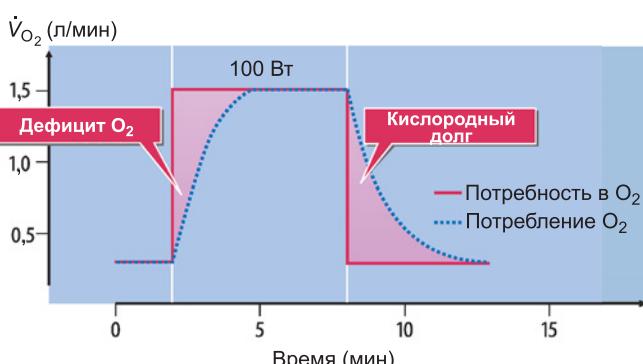


Рис. 40.4. Потребление O_2 и динамическая работа. Потребление O_2 до работы, во время и после выполнения работы на велоэргометре с нагрузкой 100 Вт со схематичным изображением дефицита O_2 и кислородного долга

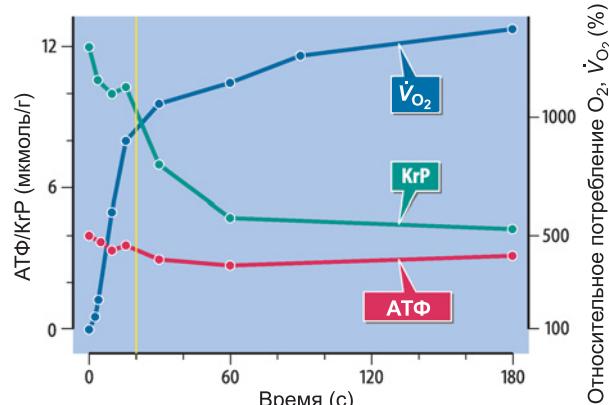


Рис. 40.5. Временной ход процессов продукции энергии. Характер протекания различных процессов при утомительной мышечной деятельности при $\dot{V}O_{2\max}$ около 70% (тонкая мышца бедра собаки). В начале потребляемый АТФ регенерируется за счет запасов креатинфосфата, так что содержание АТФ поддерживается на стабильном уровне. Последующий анаэробный гликолиз с образованием лактата (не отмечено) достигает своего максимума примерно через 45 с, тогда как аэробная продукция энергии усиливается до 3 мин

рилированием с затратой выдыхаемого O_2 , поставляют следующие процессы:

- гидролиз креатинфосфата (разд. 40.5; табл. 40.1);
- анаэробный гликолиз (образование молочной кислоты или H^+ и лактата);
- O_2 -запасы миоглобина;
- O_2 -запасы гемоглобина;
- O_2 -резерв альвеолярного воздуха (как часть функционального остаточного объема).

Факторы влияния. Дефицит O_2 всегда развивается при аэробной и анаэробной нагрузке. Степень дефицита O_2 находится в пропорциональной зависимости от **развиваемой мощности**, т. е. при 200 Вт кислородный дефицит в два раза больше, чем при 100 Вт. Степень дефицита O_2 зависит и от **тренированности человека**: чем больше он тренирован, тем меньше дефицит O_2 , потому что первоначальное установление разницы затраты O_2 между артериальной и венозной кровью быстрее осуществляется после тренировки (больший минутный объем сердца, большая плотность капилляров в мышцах, больше митохондрий). Поскольку при возрастающем дефиците O_2 усиливается прежде всего анаэробный гликолиз, при экстремально высоких нагрузках закисление мышц приводит к прекращению работы, и стабильное **насыщение O_2** не достигается.

Кислородный долг. После достижения стабильного V_{O_2} дефицит O_2 сохраняется и может быть компенсирован только во время отдыха (рис. 40.4). Это очевидно, поскольку после прекращения мышечной работы все еще сохраняется повышенный по сравнению с физическим покоям V_{O_2} .

Количество O_2 , поглощенного во время отдыха до достижения исходных показателей V_{O_2} , называется **кислородным долгом**. Однако более понятными для обозначения дефицита O_2 остаются используемые ранее термины: «образование кислородного долга» и «погашение кислородной задолженности». Кислородный долг часто оказывается больше дефицита O_2 , возникающего в начале мышечной работы. Причинами могут служить следующие факторы:

- ресинтез креатинфосфата;
- синтез глюкозы из лактата (глюконеогенез);
- окисление лактата в цикле Кребса;
- пополнение O_2 -запасов гемоглобина и миоглобина;
- повышенная активность Na^+/K^+ -АТФазы до достижения исходного состояния (во время выполнения работы в мышечные волокна интенсивно входит натрий и выходит калий);
- остаточные термогенные эффекты адреналина, норадреналина, тироксина и глюкокортикоидов, которые высвобождаются во время выполнения мышечной работы (и поддерживают повышенную интенсивность обмена веществ во время отдыха);
- усиленные дыхательная и сердечная функции.

Анаэробный порог

! Анаэробный порог, определяемый как максимальная работа при стабильной концентрации лактата, является важным диагностическим показателем аэробной результативности.

Основные теории. Анаэробный порог разными авторами определяется по-разному. Термин «анаэробный порог» можно было бы ошибочно определить как работу, при которой организм перестраивает исключительно аэробный обмен веществ на исключительно анаэробный. С одной стороны, $V_{O_2\max}$ достигается только при выполнении работы, превышающей анаэробный порог (рис. 40.6); с другой стороны, постоянно увеличивающаяся концентрация лактата в крови до достижения анаэробного порога также свидетельствует о том, что уже в этот период интенсивная продукция энергии происходит за счет анаэробного гликолиза.

Определение анаэробного порога. Анаэробный порог проще всего определить как максимальную мощность, при которой сохраняется стабильная **концентрация лактата**. На практике при оценке анаэробного порога определяют максимальную мощность, развивающую мышцами, при которой концентрация лактата в крови во время проведения теста на выносливость (10–30 мин) колеблется не более чем на 1 ммоль/л (**стабильная концентрация лактата**). Далее эта мощность будет обозначаться как **пороговая анаэробная мощность**.

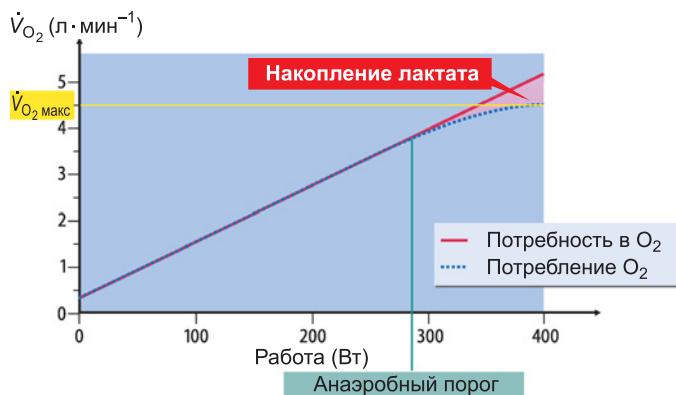


Рис. 40.6. Потребление $\dot{V}O_2$ до велоэргометрии и во время нее. Показатели стационарного состояния ступенчатого теста. $\dot{V}O_{2\text{макс}}$ определяется как плато, т. е. несмотря на увеличение мощности $\dot{V}O_2$ остается неизменным

Ность. Следует отметить, что только тест, выполняющийся при нагрузке, немного выше пороговой анаэробной мощности (велосипедный эргометр + + 5 Вт или беговая дорожка + 0,2 м/с), в ходе которого на 10–30 мин концентрация лактата в крови повышается более, чем на 1 ммоль/л, доказывает, что стабильная концентрация лактата была достигнута ранее, так как все тесты на выносливость, не достигающие пороговой анаэробной мощности, также заканчиваются установлением *стабильной концентрации лактата*.

Собственно, вместо порога следовало бы говорить об **области**, в которой можно наблюдать многочисленные функциональные изменения в организме (непропорциональное увеличение минутной вентиляции легких, более пологая кривая изменения частоты сердечных сокращений, изменение состава пота и т. д.) и в которой наряду с аэробной продукцией энергии имеет место ее анаэробная продукция волокнами II типа (разд. 6.6).

Концентрация лактата в крови. Поскольку концентрация лактата при пороговой анаэробной работе различается индивидуально, нельзя установить ее конкретный уровень (например, 4 ммоль/л). У хорошо тренированных спортсменов концентрация лактата в крови ниже, чем у менее тренированных людей, потому что одним из **эффектов тренировок на выносливость** является **увеличение эффективности использования лактата в крови**. Поскольку определение пороговой анаэробной работы по максимальной *стабильной концентрации лактата* является очень дорогостоящим (теоретически необходимо два теста, на практике — примерно пять), большее предпочтение отдается таким методам, которые позволяют оценить пороговую анаэробную работу с помощью одного теста (определение порога по дыханию, концентрации лактата в крови или частоте сердечных сокращений; разд. 40.5).

Аэробный порог. Дать определение аэробному порогу еще сложнее, чем анаэробному. Теоретически под аэробным порогом подразумевают максимально развивающую мышцами мощность, при которой продукция энергии происходит только за счет аэробных процессов. Поскольку такое, скорее всего, невозможно, а аэробный порог в отличие от предельной продолжительности работы (разд. 40.7) практически не имеет значения, не имеет смысла дальше углубляться в эту тему.

Сила

! Статическая работа осуществляется при удерживании груза и поддержании позы; максимальное и быстрое усилие в основном зависит от анаэробной продукции энергии.

Статическая работа. Работа при удерживании груза и поддержании позы связана с **изометрической мышечной активностью** (разд. 6.5). О работе при удерживании груза говорят, если предмет удерживается в одном и том же положении на протяжении определенного периода времени. Обусловленные этим **изменения положения центра тяжести** необходимо компенсировать работой позных мышц. Работа при поддержании позы обеспечивает сохранение определенного положения тела неподвижного человека. Однако это также важно и при движениях для общей **регуляции тонуса** с корректировками положения тела в гравитационном поле, а также адекватным предугадыванием **противодействия и отдачи**. Часто значение работы позных мышц для движения замечают, только когда возникает ее нарушение.

Максимальная сила. Под ней подразумевают силу, которая может быть развита в течение 2–3 с при **максимальном усилии** во время **изометрической мышечной активности** (если на неподвижный предмет давят со всей силы или толкают его). Она в первую очередь зависит от площади **поперечного сечения мышцы**, т. е., чем больше миофибрилл оказываются задействованными (рекрутование моторных единиц), тем больше будет развиваемая максимальная сила (разд. 6.5). Относительная максимальная сила на квадратный сантиметр поперечного сечения мышцы во многом зависит от количества волокон IIx-типа, поскольку плотность миофибрилл в них наиболее высока. Так как мотивация тоже играет роль при генерации максимальной силы, разброс показателей составляет от 40 до 100 Н/см².

Кривая Хилла. Продукция энергии при развитии максимальной силы преимущественно происходит анаэробно. Между максимально возможной мышечной силой (концентрической мышечной активностью) и скоростью сокращений существует характерная взаимосвязь, отражаемая графиком

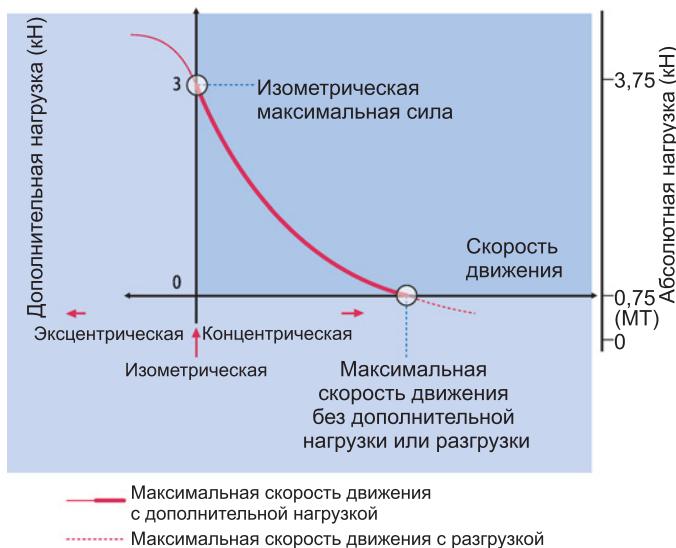


Рис. 40.7. Максимальная сила в зависимости от скорости движения. Схематичное изображение эксцентрической, изометрической и концентрической мышечной активности. МТ — масса тела

гиперболической формы (кривая Хилла; разд. 6.5): чем медленнее сокращается мышца, тем больше максимальная сила, которую она может развить.

При физической активности имеет значение взаимосвязь (рис. 40.7), в соответствии с которой часто нужно учитывать переносимую массу тела. Это объясняет, почему **диаграмма зависимости силы от скорости движения** — в отличие от мышечных волокон — также продолжается в области отрицательных значений силы (разгрузка). За максимальную силу чаще всего принимают силу, развивающую при изометрической мышечной активности (скорость движения равна 0).

Максимальная изометрическая сила может быть превышена (рис. 40.7), если мышца растягивается под воздействием внешней силы, несмотря на максимальную мышечную активность (**эксцентрическая мышечная активность**). Такое увеличение развиваемой силы может иметь несколько причин. Во-первых, эксцентрическое движение противодействует «внутреннему трению». Во-вторых, могут активироваться мышечные веретена, что приводит к рефлекторному рекрутированию дополнительных моторных единиц, и общее число активных моторных единиц превышает таковое при изометрической мышечной активности. На другом конце кривой (рис. 40.7) максимальная скорость сокращения также может быть превышена (дополнительная нагрузка равна 0), например, как это происходит у бегунов.

Взрывная сила. Взрывная сила и скорость сокращения связаны с увеличением силы и скорости в короткие периоды сокращения волокон II типа (время сокращения < 250 мс, что возможно только при небольших нагрузках). Продукция энергии в основном анаэробная алактатная. В спорте взрыв-

ная сила играет важную роль, например в спринте и прыжках. Ее можно измерить с помощью пластины силомера, то есть пластины, которая регистрирует силу и ее изменения во время толчка при прыжке.

Коротко

Аэробная и анаэробная результативность

Среди физических характеристик различают **выносливость**, которая основывается на аэробной продукции энергии, и **спринтерские и силовые характеристики**, которые основываются на анаэробной продукции энергии. Для оценки аэробной результативности используются ступенчатые тесты и тесты на выносливость. На начальном этапе энергия вырабатывается анаэробным алактатным путем, а затем анаэробным лактатным путем (формирование кислородного долга), а затем примерно через 15–30 с аэробная продукция энергии начинает вносить существенный вклад. Во время отдыха после покрытия кислородного долга показатели снова достигают своих исходных значений. **Анаэробный порог** является важной диагностической характеристикой аэробной продукции энергии.

Сила

Наибольшая сила (40–100 Н/см² поперечного сечения мышцы) достигается при изометрической мышечной активности (скорость сокращения равна 0), поскольку развиваемая сила увеличивается при уменьшении скорости сокращения. Если мышца во время сокращения растягивается под воздействием внешней силы (эксцентрическая мышечная активность), то максимальная изометрическая сила может быть значительно превышена. Взрывная сила — это особая форма сокращения, при которой время сокращения составляет менее 250 мс.

40.4. Физиологические адаптации к физической активности

Изменение функционирования сердца и системы кровообращения

! Физическая активность вызывает увеличение симпатического тонуса, что в свою очередь повышает частоту сердечных сокращений и минутный объем сердца; увеличение сердечного выброса преимущественно служит снабжению активных мышц.

Симпатическая нервная система. Симпатический тонус отчасти повышается еще до начала физической активности (предстартовое состояние), самое позднее — одновременно с ее началом. Последнее обусловлено центральной коиннервацией вегетативных нейронов моторными путями. Активация симпатической нервной системы приводит к повышению концентрации норадреналина в плаз-

ме (за счет высвобождения из симпатических нервных окончаний) и адреналина (высвобождается корой надпочечников). Начинается **усиленная продукция энергии** за счет увеличения распада гликогена в мышцах, а также за счет усиленного липолиза в жировой ткани; это ведет к характерным изменениям дыхания и кровообращения.

Минутный объем сердца и частота сердечных сокращений. С энергетической точки зрения существуют определенные различия между легкой и тяжелой физической работой:

- **легкая работа** с постоянной интенсивностью в течение первых 2–3 мин приводит к повышению частоты сердечных сокращений, а затем минутного объема сердца до достижения стабильных значений (выход на плато), которые затем поддерживаются в течение нескольких часов вплоть до окончания работы (рис. 40.3);
- при **тяжелой работе** с постоянной интенсивностью сердечный ритм характеризуется не достижением *стабильного состояния*, а *развитием утомления* до тех пор, пока работа не прервется вследствие крайней усталости.

Частота сердечных сокращений во время отдыха. После легкой физической нагрузки сердечный ритм возвращается к исходным показателям в течение 3–5 мин; после тяжелой работы время восстановления (время, необходимое для достижения исходных показателей физиологических параметров) значительно увеличивается, после изнурительной работы оно может достигать нескольких часов. Число сердечных сокращений, происходящих во время фазы отдыха до достижения исходных показателей, называют суммарным пульсом восстановления (рис. 40.3).

Артериальное давление. Артериальное давление изменяется при динамической работе в зависимости от развиваемой мощности:

- **систолическое артериальное давление** увеличивается пропорционально развиваемой мышцами мощности; при 200 Вт в среднем оно достигает 220 мм рт. ст. (29 кПа);
- **диастолическое артериальное давление** изменяется незначительно, часто оно снижается. В системе низкого давления (например, в правом предсердии) внутрисосудистое давление при физической работе повышается очень слабо; более выраженное его увеличение может быть связано с патологией (например, при сердечной недостаточности).

Кровоснабжение мышц. Кровоснабжение мышц в покое составляет 20–40 мл/кг/мин; при интенсивной динамической работе оно значительно увеличивается. У нетренированных людей максимальные показатели составляют 1,31 л/кг/мин, а у тренированных — 1,8 л/кг/мин. Увеличение мышечного кровотока происходит не одновременно с началом работы. Для него требуется более дли-

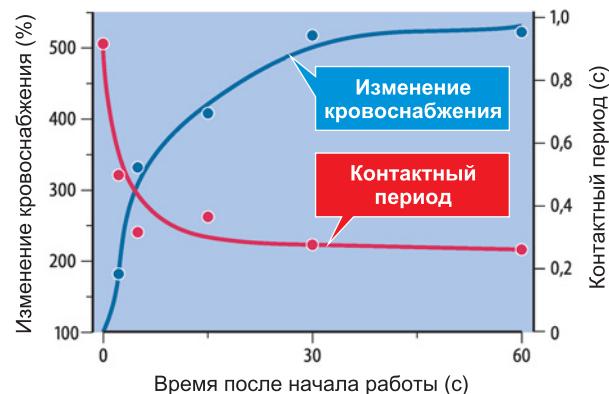


Рис. 40.8. Снабжение работающей мышцы кислородом. Увеличение кровоснабжения и уменьшение времени контакта в капиллярах мышц в начале утомительной мышечной активности при \dot{V}_{O_2} около 70% от максимума (тонкая мышца бедра собаки). В конце 3 мин (не отмечено) мышечный кровоток возрос до 685%, а время контакта в капиллярах незначительно снизилось до 216 мс

тельное время запуска, около 60 с (рис. 40.8); при этом **время контакта** в капиллярах уменьшается с 1 с до 200 мс без нарушения газообмена.

Изменения дыхания и обмена веществ

! Легкая работа приводит к усиленной вентиляции (гиперпноэ) из-за повышенной потребности в кислороде, тяжелая работа — к гипервентиляции; обмен веществ усиливается в соответствии с потребностями.

Дыхание. Минутный объем дыхания увеличивается пропорционально до достижения анаэробного порога, а после его превышения — быстрее, чем потребление кислорода. Увеличение связано с повышением **объема вдоха и частоты дыхания**. Если нагрузка не достигает анаэробного порога, она приводит к усилиению вентиляции (гиперпноэ), вызванному метаболическими стимулами от работающей мускулатуры (мышечных рецепторов), а также корковой коиннервацией.

Описанный выше несоразмерный рост минутного объема дыхания при превышении анаэробного порога (**гипервентиляция**) возникает из-за метаболического ацидоза крови, причиной которого является усиленное образование молочной кислоты и, следовательно, протонов в работающей мышце. При максимальной нагрузке у нетренированных людей дыхательный объем достигает 85–120 л/мин, а у спортсменов 170 л/мин, что составляет 70–80% от максимального значения. В предстартовом состоянии часто возникает **психогенная гипервентиляция**, вызванная центральной стимуляцией дыхания.

Энергетический обмен. При динамической нагрузке рабочий обмен (общий энергетический

обмен во время работы) увеличивается почти пропорционально развиваемой мощности. Однако это верно лишь до тех пор, пока способ движения и его процесс остаются неизменными; в противном случае **коэффициент полезного действия** меняется, а вместе с ним и энергетический обмен на единицу выполняемой физической работы (разд. 6.6). Для изолированной мышцы КПД достигает 35%, а для всего организма в самом лучшем случае 25%, например при подъеме по лестнице или езде на велосипеде. При других формах работы КПД редко достигает 10%. Поэтому при динамичной работе происходит интенсивное выделение тепла.

Взаимосвязь между \dot{V}_{O_2} и частотой сердечных сокращений

■ \dot{V}_{O_2} и частота сердечных сокращений до достижения анаэробного порога увеличиваются прямо пропорционально работе, а после этого — обратно пропорционально.

Поглощение кислорода. При динамической работе \dot{V}_{O_2} задействованных мышц, а вместе с тем и всего организма увеличивается в зависимости от нагрузки, что, в свою очередь, зависит от интенсивности **работы** и **коэффициента полезного действия**. Стабильное соотношение между потребностью в кислороде и \dot{V}_{O_2} (т. е. потреблением O_2) достигается только через 2–3 мин (рис. 40.4), поскольку метаболизм в мышцах и кровоток не сразу адаптируются к повышенной потребности (рис. 40.8). При этом

$$\dot{V}_{O_2} = HF \cdot SV (C_aO_2 - C_vO_2) \quad (1)$$

где $HF \cdot SV \cdot C_aO_2$ (частота сердечных сокращений · ударный объем сердца · артериальная концентрация O_2) обозначает количество O_2 , транспортируемое в ткань, а $HF \cdot SV \cdot C_vO_2$ (C_vO_2 — концентрация O_2 смешанно-венозная) — количество O_2 , которое возвращается в легкие. Разность между этими двумя величинами определяет количество O_2 , потребляемое в тканях организма, которое снова поглощается легкими путем диффузии.

Линейная зависимость между \dot{V}_{O_2} и частотой сердечных сокращений. Произведение $SV \cdot (C_aO_2 - C_vO_2)$ можно заменить индивидуально различающейся константой k , поскольку в начале работы при увеличении развивающей мышцами мощности происходят изменения следующих параметров:

- **ударный объем сердца** быстро достигает максимума (150% от исходного показателя);
- **смешанно-венозная концентрация O_2** продолжает незначительно снижаться после первоначального снижения по мере увеличения нагрузки.

40.2. Физическая активность и уровень холестерина

Сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний день являются одной из наиболее распространенных причин смерти. Важную роль играет коронарная болезнь сердца. Поскольку часто она сопровождается низкими концентрациями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, повышенную концентрацию холестерина можно лечить медикаментозно. Исследования показали, что регулярная физическая активность (минимум 3 раза по 30 мин в неделю) увеличивает концентрацию ЛПВП и снижает концентрацию ЛПНП. Такие тренировки являются ценным терапевтическим средством для нормализации уровня холестерина.

Таким образом **артериальная концентрация O_2** при нахождении на уровне моря всегда составляет 96–100% от кислородной емкости крови (исключение составляют спортсмены-рекордсмены с очень большим \dot{V}_{O_2} (более 3 л/мин), у которых **время контакта** в капиллярах легких настолько невелико, что его недостаточно для полного насыщения). Приведенное выше уравнение можно сократить:

$$\dot{V}_{O_2} = HF \cdot k, \quad (2)$$

что демонстрирует линейную зависимость между \dot{V}_{O_2} и частотой сердечных сокращений в широком диапазоне развивающихся мощностей вплоть до анаэробного порога. Эта тесная взаимосвязь объясняется следующей гипотезой: эргорецепторы (или метаборецепторы) в мышце передают центру кровообращения информацию о соответствующей интенсивности обмена веществ в работающей мускулатуре. В результате, наряду с многофакторной адаптацией локального кровоснабжения мышц, минутный объем сердца также адаптируется к потребностям ткани посредством изменения частоты сердечных сокращений.

$\dot{V}_{O_{2\max}}$. Из результатов ступенчатого теста видно, что \dot{V}_{O_2} (рис. 40.6), минутный объем дыхания и частота сердечных сокращений увеличиваются линейно до достижения анаэробного порога. Если испытуемый подвергается экстремальной нагрузке, зависимость между \dot{V}_{O_2} и мощностью выходит на плато (рис. 40.6). Плато позволяет определять $\dot{V}_{O_{2\max}}$ в соответствующих экспериментальных условиях.

Величина $\dot{V}_{O_{2\max}}$ в значительной степени зависит от задействованной мускулатуры (езды на велосипеде, бег и т. д.). В покое \dot{V}_{O_2} находится на уровне 250–300 мл/мин, у нетренированных людей он может повышаться до 3 л/мин, а у спортсменов — до 6 л/мин.

Адаптация параметров крови

! При легкой работе параметры крови изменяются незначительно; при тяжелой работе возникает ацидоз и снижается парциальное давление CO_2 .

Газы крови. Концентрации растворенных в крови дыхательных газов (артериальное парциальное давление O_2 и CO_2 , P_{O_2} и P_{CO_2}) у здорового человека почти не изменяются во время **аэробной работы**. Наибольшее снижение P_{O_2} составляет 8%, а для P_{CO_2} — 10% от исходных значений (рис. 40.9). При тяжелой работе и гипервентиляции происходит значительное снижение P_{CO_2} . Насыщение смешанной венозной крови кислородом заметно уменьшается при физической нагрузке; **артериовенозная разница** O_2 у нетренированных людей увеличивается примерно с 0,05 (исходный уровень) до 0,14 и до 0,17 у тренированных людей (рис. 40.9), что связано с усиленным потреблением O_2 из крови работающими мышцами.

Клетки крови. Во время физической работы наблюдается повышение **гематокрита**, что в основном вызвано **уменьшением объема плазмы** в результате усиленной потери жидкости с потом. Может также увеличиться концентрация лейкоцитов (рабочий **лейкоцитоз**); у бегунов на большие дистанции она

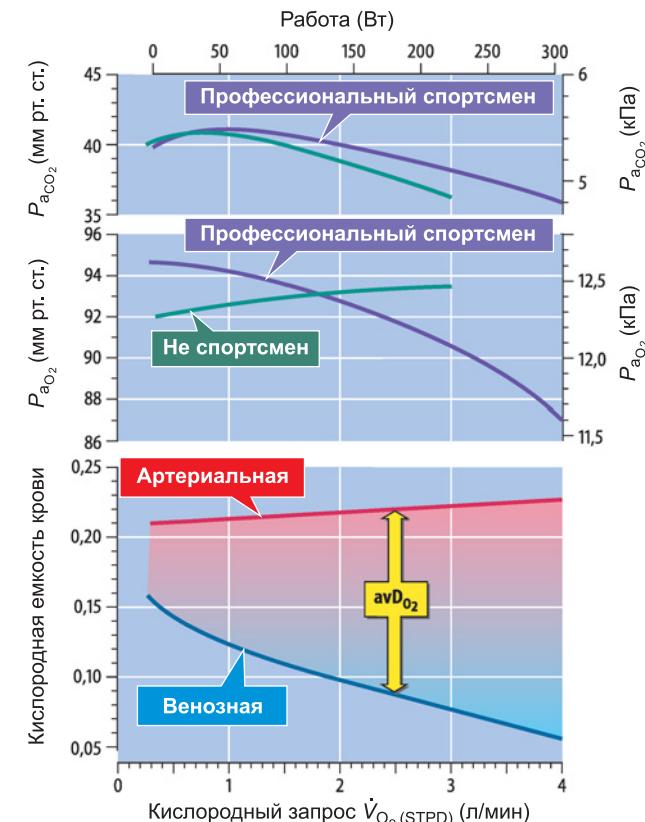


Рис. 40.9. Газы крови во время работы. Концентрация O_2 , парциальное давление O_2 и парциальное давление CO_2 в крови при выполнении физической работы различной интенсивности

повышается на 5000–15 000 кл./мл крови. Это увеличение объясняется отрывом лейкоцитов, сидящих на стенках сосудов. Наконец, в зависимости от интенсивности работы можно наблюдать и **повышение концентрации тромбоцитов**.

Кислотно-щелочной баланс. Артериальный кислотно-щелочной баланс остается неизменным во время **легкой работы**, выделяющийся избыточный CO_2 полностью выводится через легкие. Во время **интенсивной работы** из-за образования молочной кислоты развивается метаболический ацидоз с pH крови, достигающим у атлетов до 6,8.

Концентрация глюкозы. Во время динамической работы концентрация питательных веществ в крови у здорового человека не изменяется. Снижение уровня глюкозы в крови во время работы является результатом длительной утомительной работы и ограниченного потребления углеводов. Гипогликемия служит признаком наступающего истощения, и по возможности ее не следует допускать, поскольку нервные клетки чувствительны к недостатку глюкозы. Крайняя форма гипогликемии может привести к потере сознания и опасным для жизни ситуациям.

Концентрация лактата. Во-первых, концентрация лактата в крови зависит от его **образования** в задействованных при работе анаэробных мышцах (волокна II типа), а интенсивность образования зависит от исходных условий, нагрузки и продолжительности работы; во-вторых, определяется **скоростью его элиминации**. В распаде и образовании лактата участвуют:

- работающая мускулатура (волокна I типа);
- печень;
- сердце.

В условиях покоя артериальная концентрация лактата составляет примерно 1 ммоль/л; во время тяжелой работы или при интенсивной периодической работе с паузами по 1 мин максимальные показатели составляют 20 ммоль/л.

Концентрация электролитов. Концентрация некоторых электролитов в крови повышается во время динамичной работы. К их числу относятся, например, калий (потому что его выход из клетки в процессе регулярной деполяризации не уравновешивается его обратным транспортом через натрий-калиевый насос) и натрий, поскольку выделяемый пот является гипотоничным.

Изменения теплового баланса

! Тепло является значительной нагрузкой для организма при выполнении динамической работы (более 75% энергетического обмена).

Теплопродукция. Динамическая работа приводит к усиленной теплопродукции. Поскольку **ко-**

эффективность полезного действия при динамической работе в лучшем случае составляет 25%, по меньшей мере 75% энергетического обмена приводит к выделению тепла. С точки зрения терморегуляции (разд. 39.6) это приводит к повышению **температуры ядра тепла**: при работе в жару ее повышение более чем на 1 °C является критическим; однако марафонцы переносят температуру ядра до 40 °C. При повышении температуры более чем на 1 °C (при работе) или при ее подъеме выше 40 °C (во время занятий спортом) существует угроза **теплового удара**; интенсивность работы нужно уменьшить или совсем прекратить.

Потоотделение. Потоотделение, как правило, рассматривается как признак тяжелой физической работы, сопровождающейся большими энергозатратами. Появление видимого потоотделения (*perspiratio sensibilis*) зависит не только от интенсивности обмена веществ, но и от условий окружающей среды (разд. 39.5). Количество пота, выделяемое при интенсивной физической или спортивной активности в течение длительного времени в нормальных климатических условиях, составляет около 1 л/ч, однако в краткосрочной перспективе оно может увеличиваться в два раза. При интенсивной работе наряду с электролитами с потом в потовых железах выделяется **лактат** (до 2 г/л).

Адаптация эндокринной системы

! Динамическая работа вызывает специфические и многочисленные неспецифические реакции в эндокринной системе.

Адреналин и кортизон. Во время выполнения динамической работы и после ее завершения концентрации многих гормонов в крови изменяются. **Симпатическая система** реагирует на физическую нагрузку интенсивным выбросом адреналина из коры надпочечников в кровь (см. введение). Динамическая работа стимулирует также гипофизарно-надпочечниковую **систему**: после начала работы с латентным периодом около 2 мин передняя доля гипофиза усиленно высвобождает АКТГ, тем самым стимулируя выделение глюкокортикоидов корой надпочечников. Помимо прочего, кортизол способствует мобилизации гликогена и ослабляет болевые ощущения.

Инсулин и глюкагон. В то время как концентрация инсулина во время динамической работы слегка снижается, наблюдается и повышение, и снижение содержания глюкагона. Адреналин и снижение концентрации глюкозы в крови тормозят продукцию инсулина и стимулируют секрецию глюкагона. Влияние инсулина и глюкагона на концентрацию глюкозы в крови во время динамической работы наглядно представлено на **рис. 40.10**. Гипогликемический эффект динамической работы

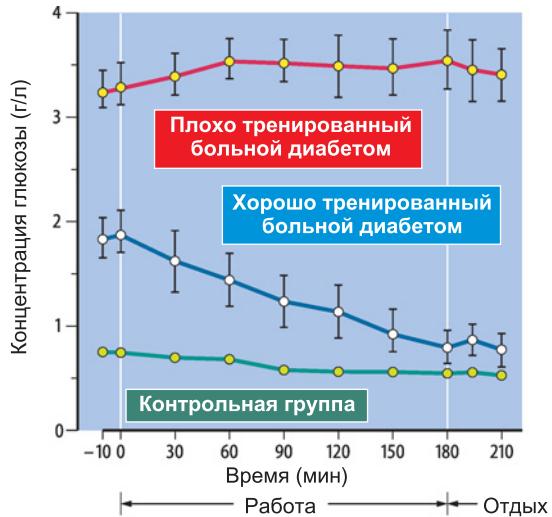


Рис. 40.10. Уровень глюкозы в крови во время работы. Влияние физической работы на концентрацию глюкозы в крови у больного диабетом (среднее значение ± стандартное отклонение) и у контрольной группы; работа выполнялась на велоэргометре при частоте сердечных сокращений около 110/мин. (По данным: Berger et al., 1977)

продемонстрирован на примере хорошо тренированного больного диабетом.

40.3. Физическая активность для снижения веса

Поскольку все больше людей страдают от избыточного веса и выраженное ожирение сопровождается большим риском для здоровья, снижение веса приобретает все большее значение. Снижение веса требует отрицательного баланса калорий, который наилучшим образом достигается за счет сокращения объема потребляемой пищи и большей физической активности. Поскольку люди с лишним весом, как правило, неактивны, им нужно с осторожностью входить в режим тренировок. Вопреки распространенному мнению после адаптации к физическим нагрузкам нужно тренироваться интенсивно, но с перерывами. Интенсивность необходима для того, чтобы затрачивать как можно больше калорий за единицу времени и усиливать метаболизм жиров. В соответствии с табл. 40.1 это достигается, только когда скорость синтеза АТФ составляет более 0,25 мкмоль/г·с. Максимальная зона сжигания жиров соответствует физическим нагрузкам при частоте сердечных сокращений около 75% от максимальной. Тренировки должны быть прерывистыми — в плане их проведения, — поскольку люди, имеющие лишний вес, могут выполнять интенсивную мышечную работу только в течение небольшого отрезка времени, а также потому, что во время менее интенсивной фазы работы в крови увеличивается содержание свободных жирных кислот, которые позже окисляются мышцами при более тяжелой работе. Таким образом, интенсифицируется метаболизм жиров, что позволяет достичь более

высокой скорости сжигания жира по мере увеличения тренированности (тренированные люди сжигают 0,6 г/мин, что в два раза больше, чем у нетренированных).

Если отрицательный баланс калорий достигается путем ограничения объема съеденной пищи, на уменьшение массы жира приходится около 50% потери веса. Остальная доля снижения веса связана с потерей белка (мышечная атрофия). Дополнительная физическая активность позволяет не только предотвратить мышечную атрофию, но и увеличить мышечную массу, которая окисляет жир. В этом случае потеря веса на 100% связана с уменьшением количества жировой ткани. Программа снижения веса, основанная на диете и дополнительной физической активности, является более разумной и легко выполнимой по сравнению с диетами для похудения.

мощности менее 30% от **максимальной силы**, при большей мощности высокое внутреннее давление в мышцах нарушает кровоснабжение, при усилии, составляющем 60% и более от максимальной силы, оно полностью прекращается. Даже при мышечной мощности 10% от максимума кровоснабжение мышцы не покрывает полностью ее потребность в кислороде. При усилии, составляющем более 50% от максимальной развиваемой силы (время удержания груза менее 1 мин), блокировка кровотока манжетой тонометра не оказывает значительного влияния на эффективность статической работы (**рис. 40.11**).

Дыхание. Для интенсивной статической работы характерно рефлекторное сужение голосовой щели и сокращение **брюшного пресса**. Корпус оказывается хорошо стабилизирован, однако газообмен сильно нарушен из-за прекращения внешнего дыхания; это стимулирует дыхательную активность. При напряжении брюшного пресса внутригрудное **давление** повышается до 100 мм рт. ст., оказывая соответствующее влияние на внутригрудную систему низкого давления: сердце перекачивает венозную кровь только из внутригрудной и внутрибрюшной систем низкого давления, в то время как **венозный возврат** от туловища заблокирован.

Кровообращение. Реакции кровообращения во время статической работы сильно зависят от того, происходит ли рефлекторная активация мышц брюшного пресса. В отсутствие напряжения мышц пресса частота сердечных сокращений увеличивается в ходе выполнения работы и в зависимости от напряжения (**рис. 40.12**); то же самое происходит с систолическим и диастолическим давлениями.

Специфическое влияние статической работы

! Статическая работа нарушает кровоснабжение мышц, сопровождающее ее напряжение брюшного пресса увеличивает внутригрудное давление и препятствует венозному возврату.

Кровоснабжение мышц. Продукция энергии при статической работе происходит так же, как и при динамической работе. Однако в этом случае внутреннее давление в мышце не изменяется ритмично, как при динамической работе, а повышается в течение всего времени выполнения работы: чем больше усилие, тем выше внутреннее давление в мышце. Этот фактор угнетающе действует на кровоснабжение мышц: при статической работе оно повышается только при развивающей мышцей

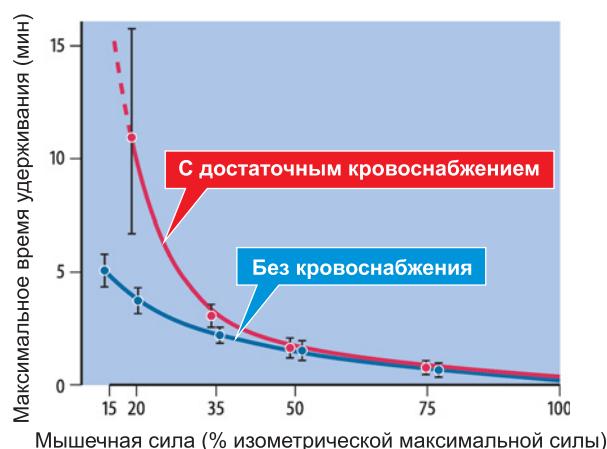


Рис. 40.11. Время удерживания груза и утомление. Максимальное время удерживания груза мышцей с достаточным и недостаточным кровоснабжением (блокирование с помощью надутой манжеты тонометра) в зависимости от процентного соотношения развивающего усилия к максимальной изометрической силе

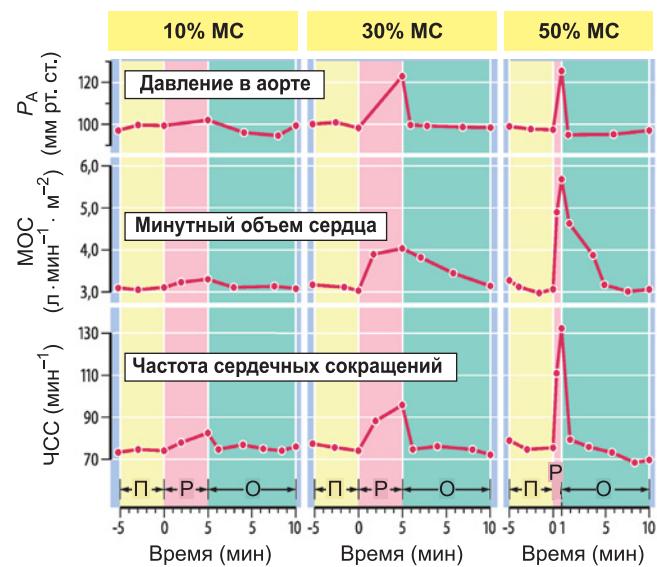


Рис. 40.12. Кровообращение во время работы. Реакции системы кровообращения на выполнение статической работы различной интенсивности; П — покой; Р — работа; О — отдых; МС — максимальная сила

При сокращении мышц брюшного пресса происходят значительные изменения частоты сердечных сокращений, артериального давления, сердечного выброса и ударного объема сердца; если рефлекторное напряжение брюшного пресса поддерживается достаточно долго, из-за сильного нарушения венозного возврата может произойти коллапс **кровообращения**.

Физическая активность на рабочем месте

! Вынужденная поза даже при небольшой мышечной активности сама по себе может вызывать ущемления; умственная и эмоциональная работа также приводят к различным физиологическим реакциям, характерным для нагрузки.

Вынужденные позы на рабочем месте.

На рабочем месте часто приходится подолгу пребывать в одном положении. При работе с компьютером голову необходимо фиксировать на расстоянии, на котором можно прочитать текст; мышцы плеч и предплечий тоже должны выполнять работу по поддержанию стабильной позы. При работе с микроскопом или с увеличительными стеклами, например при производстве микрочипов, диапазон движений головы еще более ограничен (рис. 40.13).

Вынужденные позы приводят к ущемлениям, которые особенно характерны для опорно-двигательного аппарата, в частности мышц позвоночника или плечевого пояса.

Поскольку **ущемления** нередко возникают при незначительной в энергетическом плане мышечной активности, они слабо связаны с уровнем энерге-

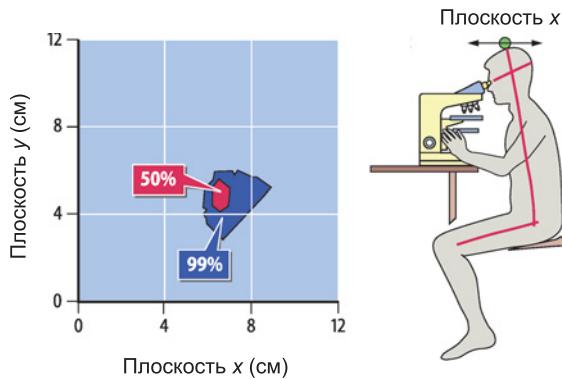


Рис. 40.13. Вынужденная поза при работе с микроскопом. Площадь ячейки сетки координат соответствует $4 \cdot 4 \text{ см}^2$. Движения головы в горизонтальной плоскости, зарегистрированные в течение часа (точка измерения отмечена зеленым), в 50% (показано красным) всех зарегистрированных положений находились в пределах области размером 1 см^2 и в 99% (показано синим) всех позиций в пределах участка размером $3 \cdot 4 \text{ см}^2$.

тического обмена во время работы или не связаны с ним совсем. Намного чаще эти недуги могут быть обусловлены нервно-рефлекторным воздействием на соответствующие мышцы. **Неправильное поведение** на рабочем месте, например, нарушение осанки во время сидения, или **плохие моторные навыки** при подъеме или переносе тяжелых грузов, сопровождаются значительными нагрузками на межпозвонковые диски.

Умственная работа. В профессиональной жизни умственная работа прежде всего предъявляет определенные требования к умственным способностям человека, необходимым, например, для управления, вождения транспорта, финансового контроля, работы за компьютером, а также для работы в области искусства или науки. Умственная работа важна и в спорте: физиологические реакции сходны с реакциями, возникающими в ответ на физическую нагрузку, однако при этом нет четкой зависимости между степенью нагрузки и ее влиянием на организм. К типичным физиологическим реакциям организма, возникающим во время умственной работы, относятся повышение частоты сердечных сокращений и объема дыхания (гипервентиляция), повышение мышечного тонуса, потоотделение, повышение кровоснабжения кожи, уменьшение ее электрического сопротивления и выброс адреналина. Все эти реакции тоже увеличивают интенсивность энергетического обмена.

Эмоциональная работа. Обработка эмоциональных нагрузок часто происходит в сочетании с умственной работой, однако может встречаться независимо от других видов нагрузки. Случаи травли и выгорания на работе, а также различные конфликты сопровождаются выраженными стрессовыми реакциями. Во многих видах спортивного досуга (например, дельтапланеризм или банджи-джампинг) сильные эмоциональные нагрузки представляют собой существенное препятствие. Зачастую **сопутствующие физические реакции** оказываются более выраженными, чем при умственной работе, поэтому частота сердечных сокращений у парашютистов или у сдающих экзамены достигает 170/мин. У учащихся в школе дайвинга во время проведения поисковых работ в темноте, т. е. при высокой умственной и эмоциональной нагрузке, возникает вентиляция, превышающая метаболическую потребность на 40 л/мин (**психогенная гипервентиляция**).

Состояние страха вследствие сильной активации симпатической нервной системы приводит к появлению «холодного пота» в сочетании с сужением сосудов кожи. В чрезвычайных ситуациях (**экстренная реакция**) развивается сильная эрготропная симпатическая реакция, что делает доступными для работы автономно мобилизуемые резервы (разд. 40.7).

Коротко

Физиологическая адаптация к интенсивной динамической работе

В зависимости от интенсивности метаболизма в мышцах различают легкую, тяжелую и изнуряющую работу. Во время изнуряющей динамической работы могут возникать различные адаптационные физиологические реакции: частота сердечных сокращений нередко повышается до 200/мин и больше; кровоснабжение мышц через 2–3 мин может увеличиваться более чем в 30 раз, а $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$ — в 20 раз по сравнению с исходными значениями; вентиляция легких может увеличиваться до 170 л/мин; развивается ацидоз (сопровождающийся повышением концентрации лактата в крови), который отчасти компенсируется за счет респирации; выделяется большое количества тепла в мышце (коэффициент полезного действия не превышает 25%), способное привести к тепловому удару при значительном повышении температуры ядра. Содержание газов в крови у здорового человека меняется незначительно. Во время выполнения динамической работы и после ее завершения изменяется содержание многих гормонов в крови; концентрация адреналина увеличивается еще в предстартовом состоянии.

Физиологическая адаптация к статической работе

При выполнении статической работы даже при усилии 10% от максимально возможного кровоснабжение мышц не покрывает их потребность в кислороде, при усилии 50–60% от максимума оно прекращается. Рефлекторно вызванное тяжелой работой напряжение мышц брюшного пресса негативно действует не только на дыхание, но и на кровообращение (систему низкого давления). В настоящее время на многих современных рабочих местах предполагается длительное пребывание сотрудников в **вынужденной позе**, из-за чего развиваются типичные заболевания опорно-двигательного аппарата, особенно в области позвоночника.

Физиологическая адаптация к умственной работе

Многие физиологические реакции на умственную работу напоминают реакции, появляющиеся при выполнении физической работы. Сильные эмоциональные нагрузки вызывают еще более выраженные реакции, особенно в состоянии стресса или при экстренной реакции, за счет выброса больших количеств катехоламинов.

Физиологические нагрузочные тесты. Как любой диагностический метод, тесты для определения **результативности** в выполнении определенной физической работы сопряжены с **риском для здоровья**. При эргометрическом teste *vita maxima*, проводимом до физического истощения, риск для здоровья минимален для здорового человека, но для больных он увеличен, и выполнение теста требует врачебного контроля.

Специфика. С помощью нагрузочных тестов определяют результативность выполнения лишь конкретной физической задачи. Поэтому тесты на «общую выносливость» не дают наглядной информации обо всех результатах на выносливость (например, бег, велосипед или плавание). Из-за специфики последовательности выполняемых движений результат теста на велоэргометре говорит только о результативности езды на велосипеде, которая различается между положениями лежа и сидя. Если делать вывод о выносливости на основании других тестов, он будет связан с большими или меньшими погрешностями.

Точность измерения. Результаты теста редко верны на 100%. Поэтому важно проводить измерения максимально точно. Нужно знать, для какой физической активности наиболее подходит тот или иной тест. Дальнейшие результаты должны быть настолько объективными, насколько возможно, т. е. они должны быть как можно более независимыми от исследователя. Так как многие тесты нуждаются в опытном проверяющем для их проведения и интерпретации, абсолютная объективность встречается очень редко.

Максимальные аэробные тесты

! При выполнении максимальных тестов испытуемые должны работать на пределе своих возможностей.

Тест $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$. $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$ долгое время рассматривали как общую меру «аэробной результативности» организма. Сегодня анаэробный порог и степень выносливости (см. ниже) имеют большее практическое значение по сравнению с $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$. Величину $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$ измеряют при постоянной или постепенно увеличивающейся эргометрической нагрузке (рис. 40.6). Средний показатель у взрослого человека массой 75 кг составляет около 3,5 л/мин или 47 мл/мин/кг. У тренированных профессиональных спортсменов показатели достигают почти в два раза больших значений (табл. 40.2).

Порог анаэробного обмена. Формы тестов, а также определение анаэробного порога уже были описаны (разд. 40.3). В дальнейшем на практических примерах будет показано, как можно измерить порог анаэробного обмена с помощью только одного теста.

40.5. Нагрузочные тесты

Общие критерии тестов

! Нагрузочные тесты всегда сопряжены с риском для здоровья, который, безусловно, минимален у здорового человека; эти тесты должны быть специфичны для каждого вида спорта и максимально точны.

Таблица 40.2. Нетренированные люди и профессиональные спортсмены. Сравнение физиологических параметров двух 25-летних мужчин весом 75 кг

Измеряемая величина	Нетренированный человек	Профессиональный спортсмен
Частота сердечных сокращений в покое, в положении лежа (уд./мин)	70	50
Частота сердечных сокращений, максимальная (уд./мин)	190	190
Ударный объем в покое (мл)	70	100
Ударный объем, максимальный (мл)	100	160
Минутный объем сердца в покое (л/мин)	4,9	5,0
Минутный объем сердца, максимальный (л/мин)	19,0	30,4
Масса сердца (г)	300	500
Минутный объем дыхания, максимальный (л/мин)	120	170
$\dot{V}_{O_2\text{макс}}$ (л/мин)	3,5	5,6
Объем крови (л)	5,3	5,9

Ступенчатый тест. С помощью ступенчатого теста анаэробную пороговую мощность можно определить путем измерения минутного объема дыхания, респираторного коэффициента или дыхательного эквивалента. При этом о достижении или превышении порога анаэробного обмена свидетельствует:

- непропорциональное по отношению к увеличению работы возрастание минутного объема дыхания;
- повышение респираторного коэффициента выше 1;
- повышение дыхательного эквивалента.

Однако эти респираторные тесты показывают пороговые значения, которые оказываются ниже эффективной анаэробной пороговой мощности при максимальной стационарной концентрации лактата.

Лактатный тест. Надежным методом определения порога анаэробного обмена является лактатный тест. По сути это два следующих друг за другом ступенчатых теста с перерывом в 8 мин. Первый ступенчатый тест нужен для повышения концентрации лактата в крови до 10 ммоль/л. Во втором ступенчатом teste определяют и фиксируют концентрацию лактата в крови в конце каждой ступени. В начале второй стадии теста концентрацию лактата в крови снижается, поскольку потребление лактата превышает его производство. Позже процесс происходит в обратном направлении: продукция лактата превышает его элиминацию; концентрация лактата в крови снова растет. Развиваемая мышцами мощность в точке инверсии концентрации лактата (лактатный порог) хорошо соответствует порогу анаэробного обмена и эффективной пороговой мощности при максимальной стационарной концентрации лактата.

Тест Конкони. Тест Конкони менее сложен, поскольку наряду с производительностью измеряется

только частота сердечных сокращений. В отличие от обычного ступенчатого теста (продолжительность ступеней теста одинакова) в teste Конкони сохраняется неизменной выполненная на ступени теста работа. Это означает, что по мере увеличения нагрузки продолжительность стадий постепенно уменьшается. Развиваемая мышцами мощность непосредственно перед выходом частоты сердечных сокращений, до того увеличивавшейся линейно, на плато должна соответствовать пороговой анаэробной мощности; однако данный тест выдает несколько завышенные показатели по сравнению с другими тестами.

Выносливость. Определение **порога анаэробного обмена** позволяет судить об объеме работы, которую человек может сделать при максимальной стационарной концентрации лактата. Ответ на вопрос, как долго может выполняться эта работа, с точки зрения физиологии труда очень информативен. Поэтому наряду с показателем порога анаэробного обмена важно максимальное время, в течение которого может поддерживаться анаэробная пороговая мощность (т. е. выносливость). Несмотря на баланс лактата, это не может продолжаться вечно и зависит от тренированности.

Тест на время. Еще одну возможность количественного определения работы на выносливость предлагает **тест на время**. Тест на время означает, что либо заданная работа должна быть выполнена в предельно короткое время, либо за определенный отрезок времени должна быть выполнена максимально большая работа. Этот тип теста в наибольшей степени соответствует **соревнованию**, поэтому его результаты имеют высокую валидность. Тем не менее он хорошо воспроизводится только тренированными людьми, имеющими соответствующий опыт, поскольку нетренированный человек плохо может оценить свою результативность и либо уто-

мится до окончания теста, либо будет сильно экономить силы (**ошибочная антиципация**).

Недостаток теста на время заключается в том, что между различными тестами невозможно сопоставить физиологические характеристики дыхания и кровообращения, поскольку испытуемые должны изменять их спонтанно, и поэтому процесс выполнения **работы не стандартизирован**.

Тест на ходьбу. В клинической практике для оценки выносливости пациентов часто определяют максимальное расстояние, пройденное за 6 или 12 мин (тест на время). Здоровый молодой человек преодолевает за 6 мин примерно 750 м. Преимущество теста в том, что для его проведения не требуется специального оборудования и условия его проведения приближены к реальной ситуации.

Аэробные субмаксимальные тесты

!
При проведении субмаксимальных тестов испытуемые не достигают пределов производительности.

Определение работоспособности по пробе PWC170. Если человек не хочет подвергаться максимальной нагрузке, то подходящим методом является косвенное определение работоспособности по пробе PWC170. В ходе его проведения определяют мощность, при развитии которой частота сердечных сокращений достигает значения 170/мин. Для этого частоту сердечных сокращений в стационарном (*steady-state*) состоянии измеряют как минимум при трех субмаксимальных уровнях развивающейся мощности. PWC170 выводят посредством линейной экстраполяции частоты сердечных сокращений до значения 170/мин. Это значение было выбрано потому, что, с одной стороны, нужно определить максимальную развивающую мышцами мощность, а с другой стороны, нужно принимать во внимание диапазон линейного увеличения частоты сердечных сокращений. Следует помнить о том, что частота сердечных сокращений в области максимума увеличивается значительно медленнее, чем в линейной области, поэтому линейная экстраполяция до максимальной частоты сокращений была бы ошибочной.

Фактическое и заданное значение PWC170. Работу, выполняемую на велоэргометре и соответствующую частоте сердечных сокращений 170/мин (фактическое значение **PWC170**), можно сравнить на основе номограммы (заданное значение PWC170) со средними показателями нетренированного среднестатистического человека. Значение PWC170 зависит от **возраста, роста и пола**. Для 25-летней женщины ростом 170 см заданное значение PWC170 составляет, например, 143 Вт; для мужчины того же возраста ростом 185 см – 208 Вт. У тренированных профессиональных спортсменов показатели в два раза больше.

Анаэробные максимальные тесты

!
При выполнении анаэробных максимальных тестов испытуемые также полностью выкладываются, но в течение короткого отрезка времени.

Максимальная анаэробная работоспособность является мерой для максимальной анаэробной продукции энергии, которая зависит от запасов креатинфосфата и гликогена, активности анаэробных ферментов, а также от количества волокон II типа.

Тест на определение максимальной силы. Максимальную силу можно определить изометрически (с максимальным усилием, поддерживаемым в течение 2–3 с; рис. 40.7) или как **максимальное число повторений 1** (*repetition maximum* – RM1). RM, важный параметр в области силовых тренировок и физиотерапии, показывает, насколько часто человек способен развивать определенное усилие (например, при поднятии тяжестей) без **пауз на отдых**. RM1 означает следующее: усилие настолько велико, что может быть достигнуто только один раз, а возникшее при этом **утомление** не допускает немедленного повтора. Только перерыв длительностью несколько минут позволяет устраниТЬ утомление благодаря восстановлению и повторить силовое действие. Сила, соответствующая RM1, приблизительно на 10% меньше, чем развивающаяся при изометрическом сокращении.

Вингейт-тест. При выполнении Вингейт-теста испытуемый сначала доводит частоту вращений педалей на стационарном вертикальном велоэргометре до максимальных значений около 140 об./мин. По достижении этого уровня включается **определенная тормозная сила** (в зависимости от **пола** и **массы тела** человека), работая против которой испытуемый должен поддерживать частоту вращения педалей на прежнем уровне в течение 30 с. Каждые 5 с фиксируется промежуточная частота движений, из которой рассчитывают развивающуюся мощность.

Как правило, максимальная мощность, или **максимальная сила** (мера максимального распада креатинфосфата), достигается через первые 5 с. Последующее снижение развивающейся мощности позволяет сделать вывод о **сопротивляемости утомлению** (способность к анаэробному гликолизу). Если дополнительно через равные промежутки времени определяют концентрацию лактата во время отдыха (максимальный прирост достигается за 6–8 мин), можно оценить, какое количество энергии было выработано лактатным путем.

Риск для здоровья во время Вингейт-теста. К данному тесту можно допускать только здоровых тренированных людей. В отличие от теста на выносливость, при котором после прерывания работы прекращается и нагрузка на **сердечно-сосудистую систему**, при проведении Вингейт-теста ответные

реакции дыхательной и кровеносной систем, зависящие от развивающейся мощности, достигают пиковых значений только после окончания теста. В случае если уже выполненная работа впоследствии приводит, например, к перегрузке сердца (стено-кардия из-за недостаточного обеспечения кислородом), возникают ситуации, представляющие угрозу для жизни.

Психофизиологические тесты

! Люди, работающие физически, субъективно оценивают интенсивность своей работы.

Шкала Борга. Психофизиологические тесты находят все большее применение в тестовых программах физиологии труда. С помощью психометрических оценочных шкал, например шкалы Борга, определяют **ощущение напряжения**, соотнося напряжение, ощущаемое испытуемым, с соответствующим числом на оценочной шкале (рис. 40.14).

Визуальная аналоговая шкала. В отличие от шкалы Борга на визуальной аналоговой шкале **субъективное ощущение напряжения** отмечается на линейной шкале, например штрихом. Такие шкалы ощущений дают необходимую информацию о психофизическом состоянии и обратной связи при выполнении тяжелой работы, например в отношении **антиципации цели** или опасной перегрузки организма.

Коротко

Нагрузочные тесты

Физиологические нагрузочные тесты всегда сопровождаются риском для здоровья, который для здоровых людей минимален. Тесты должны быть максимально объективными и точными. Результаты тестов по физиологии труда в первую очередь основываются на измерении производительности. Из-за специфики компонентов, относящихся к работе (особенно моторного типа) переход к другой физической активности неизбежно сопровождается

0	Нет/не имею
0,5	Очень-очень небольшое (но ощутимое)
1	Очень небольшое
2	Небольшое
3	Среднее
4	Относительно большое
5	Большое
6	
7	Очень большое
8	
9	Очень-очень большое (почти максимальное)
10	Максимальное

Рис. 40.14. Модифицированная шкала Борга для определения ощущаемого напряжения. Задание: «Пожалуйста, укажите числовое значение, соответствующее вашему напряжению в данный момент»

погрешностями в переносе. Различают **максимальные тесты**, при выполнении которых испытуемый доходит до предела работоспособности, и **субмаксимальные тесты**, во время проведения которых преобладает аэробная продукция энергии. При выполнении максимальных тестов оценивается либо аэробный тип продукции энергии, либо анаэробный. С помощью всех чаще используемых психофизиологических тестов определяют и субъективное ощущение напряжения.

40.6. Моторное обучение и тренировка

Моторное обучение

! Моторное обучение стимулирует координацию как основное условие для приобретения специальных моторных навыков.

Моторное обучение. Во время моторного обучения происходит приобретение и оптимизация функций центральной нервной системы с целью **регуляции скелетной мускулатуры**. Условием выполнения заученного движения является **способность двигаться**. При атрофии бедренных мышц, болях в коленях или при отсутствии двигательной активности (ограничение движения гипсовой повязкой) ходьба как заученное движение затруднена или невозможна.

Заученные движения. Для заученных движений характерно, что в отношении **пространственно-временных и динамико-статических** аспектов они выполняются бессознательно. В контексте сенсомоторной функции этот центрально-нервный процесс сбора, обработки, накопления и передачи информации тесно связан с автоматически рассчитываемой обратной связью от периферических отделов. При их выполнении речь идет не о воспроизведении неизмененных двигательных программ, а об изменении **сохраненных двигательных программ**, в рамках распоряжения и в соответствии с потребностями. Наряду с практическим моторным обучением приобретению двигательного навыка способствуют и умственная обработка информации (**умственная тренировка**), и наблюдение (**обсервативная тренировка**) за двигательным процессом.

Координация. Успех моторного обучения прежде всего проявляется в том, что движение, которое необходимо выучить, может быть выполнено в грубой форме относительно его пространственно-временных и динамико-статических аспектов (**фаза грубой координации**). После обучения внутри- и межмышечная координация улучшается (**фаза точной координации**); лишние движения

устраняются, и сенсорная обратная связь рассчитывается лучше. Моторное обучение может обеспечить большой прирост производительности, при этом кривая обучения зачастую на начальных стадиях демонстрирует непропорциональное повышение (рис. 40.15). Поскольку оптимизация координации (рис. 40.16) значительно улучшает **коэффициент полезного действия**, при равной нагрузке энергозатраты уменьшаются, а при равной затрате энергии увеличивается производительность. Корректировки, сопровождающие моторное обучение, специфичны в зависимости от задачи.

Моторное забывание. Забывание моторных навыков во многом зависит от типа навыка. Циклические и ритмические навыки сохраняются в течение долгих лет в долговременной памяти; потерю навыков из-за забытых компонентов точной координации можно быстро восстановить посредством тренировки. Ациклические движения и сложные движения, включающие значительные когнитивные компоненты, забываются намного быстрее, и поэтому тренировки должны быть регулярными.

Общая тренировка

! Повторение однообразных движений приводит к специальному приспособлению организма, влияя на конкретную работоспособность.

Тренировка. Физическая активность в течение нескольких минут вызывает изменения функционирования физиологических систем (разд. 40.4), быстро обратимые после прекращения работы. Эти изменения компенсируются адаптационными процессами, которые надолго сохраняются после прекращения активности и, особенно у новичков, приводят к увеличению производительности при

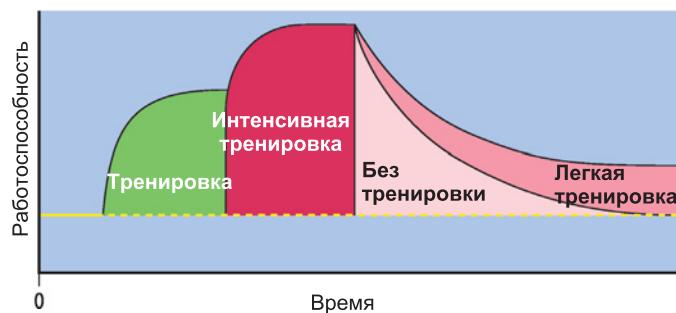


Рис. 40.15. Прирост результативности и ее снижение при тренировках (схематично). В начале регулярных тренировок работоспособность повышается до уровня плато. После увеличения интенсивности тренировок происходит новое экспоненциальное повышение работоспособности до более высокого уровня. При дальнейших тренировках с низкой интенсивностью ухудшение работоспособности оказывается более медленным по сравнению с ее снижением во время перерыва между тренировками

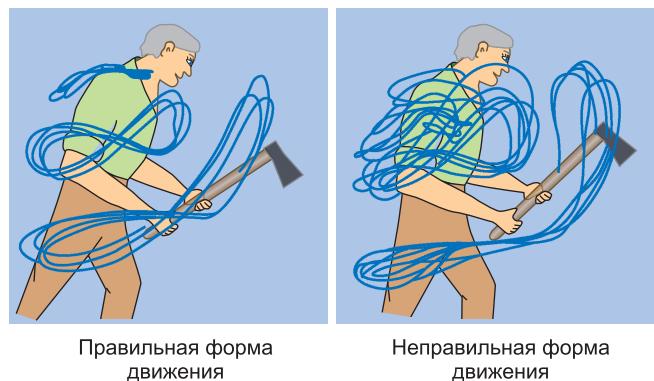


Рис. 40.16. Циклограмма для повторяющихся движений. Неправильное выполнение движения (справа) с низкой точностью стереотипных двигательных циклов характеризуется более низким коэффициентом полезного действия; это типично для начинающих или для людей в состоянии усталости

повторной физической активности. **Повторение однообразных движений** вызывает специфическое приспособление организма и называется тренировкой или упражнением.

Под **тренировочной задачей** в процессе тренировки (нагрузкой) подразумевают повторяемое в процессе **тренировки** действие и краткосрочное или долгосрочное приспособление организма, полученное при приобретении состояния **тренированности** (рис. 40.1).

Талант. Другим определяющим фактором является талант (одаренность). Это понятие включает определяющие характеристики личности, на которые нельзя повлиять посредством тренировки, но которые определяют степень работоспособности. Эти признаки являются врожденными или приобретаются и формируются в ходе раннего развития. Актуальная работоспособность зависит, таким образом, от состояния тренированности и одаренности человека.

Достигаемое путем тренировки улучшение производительности (эффект от тренировки) зависит от **нагрузки во время тренировки**, т. е. ее интенсивности и продолжительности, а также от тренированности, т. е. способности организма реагировать на тренировочные стимулы. С возрастом способность к тренировке мышечной силы снижается из-за уменьшения уровня тестостерона. Однако снижение способности к тренировке, обусловленное возрастом, можно значительно ограничить или даже отсрочить с помощью регулярных тренировок; даже тренировки, начатые в старости, могут способствовать повышению результативности.

Специальные формы тренировки. Эффект, достигнутый в результате специальной тренировки на выносливость, силовой или интервальной тренировки, в первую очередь относится только к тренируемой двигательной задаче. Только целенаправленная тренировка приводит к оптимальной

адаптации всех компонентов, важных для выполнения специфической работы (рис. 40.2). Тренировка конкретного вида деятельности может вторично влиять на аналогичные виды двигательных задач, но с меньшей эффективностью.

Эффекты аэробных тренировок

! Тренировка на выносливость улучшает аэробную работоспособность.

Адаптация сердечно-сосудистой системы. Тренировка на выносливость влияет на многочисленные физиологические параметры (табл. 40.2). Особенно выражено **физиологическое увеличение объема сердца (дилатация сердца) и его массы (гипертрофия мускулатуры стенки)**. У здорового человека при этом легко снижается систолическое и диастолическое артериальное давление, а для гипертоников это часто оказывается актуальным в терапевтическом плане. Возможно увеличение объема плазмы, при сохранении общего числа эритроцитов, что приводит к снижению гематокрита с 49% до 45%.

Адаптация дыхания. Минутный объем дыхания при выполнении одинаковой работы понижается после целенаправленной тренировки на выносливость, вероятно, в связи с уменьшением стимуляции **хеморецепторов** ионами H^+ вследствие снижения продукции молочной кислоты. Дыхательный эквивалент тоже уменьшается, т. е. дыхание становится более экономным. Максимальный минутный объем дыхания, наоборот, увеличивается (табл. 40.2).

Адаптация мускулатуры. Целенаправленная тренировка на выносливость (минимум 3 раза по 30 мин в неделю) стимулирует преобразование волокон II типа в волокна I типа посредством повторяющихся низкочастотных нервных импульсов. Тренированная скелетная мускулатура лучше **капилляризована** (число капилляров на мышечное волокно может увеличиваться с 1,6 до 2,0) и содержит на 40% больше **митохондрий**. В связи с этим активность аэробных ферментов (ферментов гликогенолиза и цитратного цикла) в хорошо тренированных волокнах намного выше. У нетренированных людей число **капелек жира** внутри мышц, присутствующих в небольшом количестве (внутримышечная форма накопления жира), значительно увеличивается. Эти капли жира находятся в контакте с митохондриями, в результате чего путь жирных кислот в митохондрии заметно сокращается.

Увеличение эффективности использования лактата. В результате регулярных тренировок на выносливость клетки миокарда, скелетных мышц и печени могут более эффективно преобразовывать лактат в пируват из-за изменения изоферментного состава лактатдегидрогеназы,

что способствует усиленному метаболизированию лактата. В сердечной мышце доля лактата повышается с 30 до 60% от всех веществ, окисляемых для получения энергии. Благодаря обусловленному этим повышенному клиренсу лактата (и в меньшей степени благодаря повышенной аэробной продукции энергии из-за увеличения числа волокон I типа) тренированные люди характеризуются более низкой концентрацией лактата в крови во время физической активности, чем нетренированные.

Улучшение аэробной результативности. Регулярные тренировки на выносливость (минимум 3 раза по 30 мин в неделю) приводят к приросту $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$ до 20% у нетренированных людей, что можно объяснить увеличением плотности митохондрий, более высокой капилляризацией мышц и увеличением максимального минутного объема сердца. Дальнейшие тренировки (с увеличением интенсивности и продолжительности) улучшают абсолютную и относительную **анаэробную пороговую мощность**. Повышение абсолютной пороговой мощности в основном вызвано увеличением клиренса лактата, благодаря более интенсивному окислению последнего. Поскольку $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$ увеличивается не так сильно, как анаэробная пороговая мощность, после продолжительных тренировок последняя оказывается ближе к мощности при $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$, чем до этого (у нетренированных примерно около 70%, у профессиональных спортсменов выше 90% мощности, развиваемой мышцами при $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$).

Эффекты анаэробных тренировок

! Силовая тренировка улучшает нервно-мышечную координацию и увеличивает площадь поперечного сечения мышц.

Силовая тренировка. Она может повысить мышечную силу двумя разными способами:

- за счет улучшения нервно-мышечной координации (увеличение числа моторных единиц, активирующихся одновременно);
- за счет гипертрофии волокон II типа (увеличение площади поперечного сечения мышц, вызванное увеличением количества актиновых и миозиновых филаментов).

Гипертрофия волокон II типа прежде всего происходит под воздействием тестостерона. В связи с этим женщины даже при максимальной интенсивности силовых тренировок не способны достичь результатов мужчин (в отличие от этого тренированность волокон I типа не зависит от тестостерона и поэтому не различается между полами). В зависимости от цели тренировки (например, улучшение максимальной силы для тяжелоатлетов или взрывной силы для прыжковых дисциплин) силовые тренировки нужно проводить по-разному.

Эффекты силовых тренировок. При 1–5 повторных поднятиях груза весом больше 85% RM1 прежде всего происходит **адаптация нейронов**, и одновременно может быть рекрутиировано большее число **моторных единиц**. Чтобы одновременно активировать как можно больше волокон, движения должны осуществляться максимально быстро. Истощающая тренировка RM10 (груз меньше 85% RM1) в основном вызывает **структурную адаптацию**, т. е. **площадь поперечного сечения мышцы** увеличивается. Если повторить действие более 15 раз, то происходит прежде всего **энергетическая адаптация** (например, увеличение количества **ферментов** необходимых для анаэробной продукции энергии).

Тренировка взрывной силы. Особым видом силовой тренировки является тренировка взрывной силы. При проведении таких тренировок движения должны выполняться максимально быстро (продолжительность мышечной активности менее 250 мс). Для повышения эффективности тренировки рекомендуется эксцентрическая силовая тренировка (рис. 40.7), например как при прыжке со стула на пол со взрывообразным скачком. Ввиду различий между формами тренировок формируются различные шаблоны иннервации (более и менее высокие частоты следования потенциалов действия).

Зависимость тренировок от возраста

! Тренировка прежде всего должна улучшать координационные способности у молодых людей и улучшать общее состояние организма пожилых людей.

Молодые люди. При рождении мы обладаем значительным количеством анатомических структур, необходимых для моторной активности (нервы, мышцы, суставы), тогда как физиологическая их регуляция программируется в процессе развития посредством повторяющихся тренировок.

Пожилые люди. С возрастом желание двигаться уменьшается, и снижается интенсивность основного обмена. Взрывная сила и подвижность значительно снижаются из-за уменьшения эластичности тканей, что увеличивает риск падения. $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$, наоборот, снижается с возрастом незначительно (у мужчин — 1,7 мл/мин/кг за 5 лет; у женщин — 1,4 мл/мин/кг за 5 лет). Выносливость и сила снижаются слабо, но постоянно. Тем не менее способность тренироваться сохраняется.

Коротко

Моторное обучение

Моторное обучение (практическая двигательная, умственная или обсервативная тренировка) служит приобретению двигательных навыков, которые хранятся

в двигательной памяти. Именно это позволяет человеку совершать скоординированные быстрые и безошибочные движения. Забывание моторных навыков прежде всего касается ациклических движений и навыков с большой долей когнитивных компонентов.

Тренировка

Повторяющиеся тренировки приводят к увеличению эффективности тренируемых навыков. Одаренность (талант) является врожденной, и ее нельзя натренировать. Нетренированные люди могут добиваться прироста $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$ примерно на 20%. Таким образом, при тренировке на выносливость прежде всего увеличиваются порог анаэробного обмена и выносливость. При силовой тренировке мышечная сила увеличивается за счет двух механизмов: рекрутирования большего числа моторных единиц или увеличения площади поперечного сечения мышцы. В возрасте способность тренироваться сохраняется, однако максимальные достижимые показатели снижаются. Прежде всего это касается скорости и ловкости в связи с понижением эластичности тканей с возрастом.

40.7. Усталость, истощение, перегрузка и отдых

Пределы работоспособности

! При выполнении работы ниже предела утомления мышечное утомление не развивается, любая мышечная работа выше этого предела ограничена по времени.

Предел утомления. Под этим понятием подразумевают такой предел работоспособности, до достижения которого статическая или динамическая работа может выполняться без развития мышечного утомления в течение 8 ч (продолжительность смены). При этом **мышечное утомление** нельзя путать с усталостью (потребностью во сне). Сердечная мышца постоянно работает, не утомляясь, поскольку для полного расслабления миокарда достаточно паузы, происходящей в каждом сердечном цикле. Для мышц шеи, поддерживающих голову, и для мышц, поддерживающих нижнюю челюсть, интенсивность обычно находится ниже предела утомления для статической работы.

Предел утомления для динамической работы. Для нетренированных людей, если они задействуют более чем одну седьмую часть от своей общей мышечной массы, при частоте сердечных сокращений около 130/мин и минутном объеме дыхания 30 л/мин (бег без одышки), **время восстановления** сердечного ритма составляет менее 5 мин, суммарный **пульс восстановления** — менее 100 (рис. 40.3), **концентрация лактата в крови** — менее 2 ммоль/л, а \dot{V}_{O_2} — 50% от $\dot{V}_{O_2\text{макс}}$. В отли-

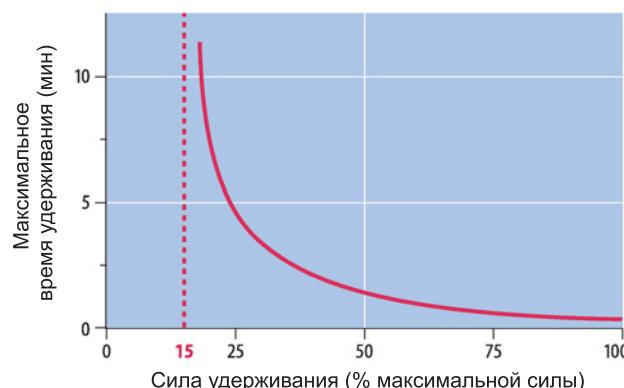


Рис. 40.17. Максимальное время удерживания и утомление. В зависимости от прикладываемой силы (в % от индивидуальной максимальной силы) максимальное время удерживания экспоненциально уменьшается. Красная пунктирная линия — предел утомления для статической работы по Ромерту; предел для статической неутомительной работы, по сегодняшним данным, находится между 5% и 10%

чие от спорта, в большинстве случаев **физической работы** в наше время совершается работа ниже предела утомления. Кратковременное превышение этого предела (например, когда частота сердечных сокращений составляет больше 130/мин, а концентрация лактата в крови — больше 2 ммоль/л) в большинстве случаев прерывается организованными или спонтанными паузами, тем самым компенсируя время работы отдыхом.

Предел утомления для статической работы. Он находится между 5% и 10% максимальной силы. Таким образом, на **рабочих местах** намного чаще встречается мышечная усталость в результате статической работы, чем динамической, например, при транспортировке тяжелых предметов, при работе руками на уровне головы или при монтажных работах с удерживанием головы в определенном положении.

Предел максимальной работоспособности. Мышечная работа, превышающая предел утомления, характеризуется ограничением по времени: чем больше ее интенсивность, тем раньше наступает утомление. Это касается как статической (рис. 40.17), так и динамической работы. Поэтому показатели максимальной работоспособности правдивы только в течение соответствующих промежутков времени до прекращения работы. В зависимости от состояния тренированности и персональных особенностей, связанных с работой, максимальная работоспособность также широко варьирует индивидуально.

Утомление

! При снижении физической работоспособности говорят об утомлении; оно может быть мышечно-метаболическим или центрально-нервным.

Утомление. Продолжительная тяжелая работа приводит не только к метаболически обусловленной усталости, но и к типичным проявлениям утомления в области моторики. В конце истощающей динамической работы возникают **нарушения координации**: точность циклически повторяющихся движений значительно уменьшается, двигательный процесс напоминает таковой у новичка (рис. 40.16). К концу истощающей статической работы возникает **тремор** (дрожь в мышцах). Утомление постуральных мышц выражается в наклоне туловища вперед и опущении плеч. После истощающей работы **мелкая моторика** остается нарушенной в течение нескольких часов, что может особенно негативно сказаться на определенных видах деятельности (например, у музыкантов, микрохирургов или зубных врачей). Оптимальному распределению запасов энергии также способствует умение правильно распределять применение силы в отношении цели (**антиципация цели**).

Снижение работоспособности при утомлении восстанавливается при отдыхе, в отличие от **слабости** (например, при нервно-мышечных заболеваниях), от которой нельзя избавиться в состоянии покоя. Утомление является **комплексным многофакторным процессом, имеющим несколько причин**:

- **дефицит калия в мышцах**, возникающий при высокой частоте возбуждения и интенсивной работе;
- **локальное снижение pH из-за подкисления** и выход pH за пределы диапазона оптимума активности ферментов;
- **недостаток гликогена в мышцах** и нарушение скорости синтеза АТФ;
- **повышение температуры мышц** и выход за пределы диапазона температурного оптимума активности ферментов;
- **повышение температуры ядра тела** из-за недостаточного охлаждения;
- **недостаток жидкости**, способный привести к снижению сердечного выброса и артериального давления, из-за чего кровоснабжение мышц и кожи ухудшается;
- **психические компоненты**, например **мотивация**, необходимая для достижения максимального результата. Важную роль при этом играет **концентрация глюкозы в крови** (основной источник энергии для нервных клеток). Этот аспект концентрации глюкозы по сравнению со значением глюкозы как источника энергии для скелетной мускулатуры часто недооценивают. В видах спорта, где решающее значение имеют скорее координационные способности, чем метаболические, рано развивающееся умственное утомление может быть вызвано **гипогликемией**;
- **центральное, независимое от мотивации, утомление**, вероятно, развивающееся в работающей мускулатуре и вызывающее центральную блокаду.

каду нервных путей. Оно предотвращает развитие максимальной мышечной активности (**автономно мобилизуемых запасов**), которая, впрочем, может быть на короткое время достигнута за счет крайне сильной симпатической активации, например при большой опасности, или медикаментозно (стимуляторы; разд. 40.8). **Электрическая стимуляция** центральных или периферических нервных волокон тоже приводит к сокращению произвольных, но более нестимулируемых мышц.

Истощение и перегрузка

!
Когда работу приходится непроизвольно прекратить, говорят об истощении; перегрузка выражается в уменьшении работоспособности, несмотря на регулярные тренировки.

Истощение. Если при выполнении интенсивной физической работы, превышающей предел утомления, или после повторяющихся пиковых нагрузок не давать себе достаточного отдыха, наступает истощение. Это состояние максимального утомления приводит к прекращению работы, поскольку функционирование различных регуляторных систем организма очень серьезно нарушается.

40.4. Боль в мышцах

Причины. Боль в мышцах является следствием напряженной мышечной активности. При давлении и движениях она возникает из-за микроповреждений миофибрилл и сарколеммы, являющихся результатом применения большой мышечной силы, плохой внутримышечной координации (тиปично для новичков) и эксцентрической работы. Продукты распада при микроповреждениях, вероятно, осмотически активны и вызывают увеличение давления в мышечных волокнах. Это может объяснить, почему боли в мышцах достигают своего максимума через 24–48 ч. Кроме того, возможно, имеет место раздражение болевых афферентов тканевыми гормонами, например гистамином, высвобождаемыми при повреждении ткани.

Лечение. Рационально обоснованного лечения пока не существует, поэтому следует по возможности избегать соответствующей мышечной активности, приводящей к боли.

Острое истощение. Острое истощение организма развивается при **тяжелой работе** с высокой интенсивностью метаболических процессов: работоспособность быстро снижается. Такие состояния истощения сопровождаются сильным метаболическим ацидозом, в крови наблюдается снижение рН до 6,8, в мышцах — до 6,4. Несмотря на это, наступление физического истощения нельзя рассматривать

как конечную точку, обусловленную метаболически: в состоянии истощения человек прерывает работу, когда считает, что больше не может ее продолжать, или если нет соответствующей мотивации. Типичное для спорта истощение, наступающее на финише, а не до его достижения, требует опыта, а также способности адекватно соотносить актуальное напряжение или нагрузку с собственными ресурсами до достижения цели (**антиципация цели**).

После интенсивных занятий спортом, длившимся примерно 1 мин, концентрация лактата повышается и часто достигает 20 ммоль/л крови, не причиняя выраженного вреда человеку. В экстренных ситуациях и под влиянием классических допинговых препаратов могут возникать еще более выраженные состояния истощения; в этом случае нельзя исключать наличие вреда для здоровья. Истощение относится к **обычным явлениям в спорте**, у здоровых людей оно сопровождается минимальным риском. Иначе обстоит дело при наличии хронических повреждений и заболеваний, особенно сердца (порок сердца, воспаление сердечной мышцы или коронарный склероз как типичные признаки старения).

Перетренированность. Особую форму **утомления** или **истощения** представляет перетренированность. Ее определяют как **снижение результативности** при регулярных тренировках без патологических органических причин. Зачастую возникают и **вегетативные симптомы**, такие как бессонница или боли в сердце. Перетренированность может развиться, если нагрузка слишком велика (например, вследствие увеличения объема тренировки) или слишком мала выносливость (например, слишком короткое время восстановления после болезни).

Чтобы достичь эффекта от тренировки, нужно вызывать перегрузку, квазиострую перетренировку. Однако организм восстановится после нее, если предоставить ему достаточное время для отдыха. Если паузы слишком короткие, острая перетренировка разовьется в хроническую. Последнюю сложно диагностировать, и это удается лишь в исключительных случаях. Несмотря на регулярные тренировки причиной снижения результативности, вероятно, является сниженная активность гипоталамуса и гипофиза, которая проявляется в ослаблении **реакций коры надпочечников и гормонов роста** и негативно сказывается на метаболизме.

Отдых

!
Распределение перерывов является важным аспектом отдыха; в основном к проблемам со здоровьем приводят не столько высокие энергетические затраты, сколько неправильные моторные навыки.

Отдых. Отдых начинается, как только один вид активности прекращается, ослабляется или заменяется другим: степень утомления снижается, работоспособность снова увеличивается. Восстановление весьма условно похоже на зарядку разряженного аккумулятора; это сравнение касается в большей степени запасов энергии в мышцах. В моторной области после утомительной работы на несколько часов нарушается **мелкая моторика**. Особенно важны перерывы на отдых при выполнении работы, **превышающей предел утомления**. Поскольку метаболическое восстановление в начале фазы отдыха протекает особенно быстро, как это можно понять по снижению частоты сердечных сокращений (рис. 40.3), очень важно распределение времени отдыха: много **коротких перерывов** лучше, чем несколько длинных.

40.5. Судорога мышц

Причины. Нарушения баланса электролитов (возможно, дефицит магния) являются основной причиной внезапных болезненных мышечных судорог. Магний играет важную роль при расслаблении мышц. Нарушение баланса электролитов может быть результатом потери жидкости или изменений концентрации электролитов. И то и другое может быть вызвано интенсивным потоотделением и/или патологией обмена жидкости или электролитов.

Профилактика. Своевременное адекватное потребление жидкости и электролитов снижает риск возникновения судорог.

Отдых от утомительной работы возможен не только в перерывах, но и во время работы, не превышающей предела утомления. При **умственной работе** в течение часа уже могут происходить такие значительные снижения производительности, что требуется перерыв на отдых, например при наблюдении за экраном радара. Умственное утомление наступает обычно при высоком психическом напряжении или при монотонной работе.

В профессиональном спорте **отдых** является **важным элементом тренировки**. Отдых нужно тщательно планировать заранее, чтобы достичь оптимальных эффектов от тренировки. Несоблюдение этого режима приводит к снижению результативности ниже среднего, в крайних случаях — к перетренировке.

Перерывы. Различают организованные и спонтанные перерывы:

- к **организованным во время рабочего процесса перерывам** относятся перерывы на завтрак и обед, обязательные перерывы для водителей транспортных средств или для работающих за компьютером;
- **спонтанные паузы**, например кажущаяся необходимой прочистка носа или посещение туалета, с точки зрения целенаправленной обратной свя-

зи регуляции поведения могут быть очень действенной мерой по предотвращению перегрузки организма, если они основываются на реальной потребности в отдыхе.

Уже в **состоянии истощения** человек балансирует между плановым перерывом в работе и перерывом в качестве «экстренного тормоза», вызванного истощением. Последующий перерыв на отдых предотвращает полную декомпенсацию.

Здоровье при интенсивной работе

! Динамическая работа, даже высокой интенсивности, не наносит вреда здоровью у здоровых людей; заболевания, вызванные работой, связаны не с метаболическими, а с механическими причинами.

Проблемы со здоровьем. В отношении здоровья **динамическая работа**, сопровождающаяся большими затратами энергии, приводит только к утомлению или истощению мышц. Оба явления обратимы без риска для здоровья, если обеспечиваются достаточный отдых, энергия и гидратация. **Проблемы со здоровьем, вызванные работой** (вплоть до возникновения повреждений), обусловлены не метаболически, а прежде всего моторно-биомеханически: они вызваны большими силами, воздействующими на опорно-двигательный аппарат при некоторых видах работы, или плохими моторными навыками, включая нахождение в вынужденной позе.

Отсутствие компенсации утомления за счет адекватного отдыха может привести к проблемам со здоровьем, например при определенных формах конвейерной работы, особой мотивации (премии или преувеличенные амбиции) или использовании медицинских препаратов (нарушения при оценке своего напряжения, например, из-за использования допинговых препаратов).

Синдром перенапряжения. Синдром перенапряжения развивается, когда компенсация утомления за счет отдыха в течение долгого времени осуществляется не в полной мере (**хронические повреждения**) или при превышении физиологических или механических пределов нагрузки (**острые повреждения**). Для синдрома перенапряжения особенно характерны острые повреждения опорно-двигательной системы организма (например, переломы костей, разрывы мышц и сухожилий, травмы мениска и связок). Если определенные виды деятельности требуют нагрузки этой системы в течение долгого времени, то возникают хронические повреждения, например искривание позвоночника у водителей легковых машин или тракторов. Множество травм суставов, связок и сухожилий также могут быть результатом интенсивной спортивной деятельности.

Коротко

Утомление, истощение и перетренировка

Выполнение неутомительной статической или динамической работы, не превышающей предел утомления, характеризуется балансом обменных процессов. Работа, **превышающая предел утомления**, сопровождается нарастающей усталостью мышц, доходящей до истощения, и ограничена по времени. Предел утомления, выносливости и максимальная работоспособность имеют значительные индивидуальные различия. **Физическое утомление**, возникающее при выполнении тяжелой физической работы, отличают от умственного утомления, которое может появляться при высокой **психической нагрузке**, а также при выполнении монотонной работы. Метаболическое утомление, например в профессиональном спорте, обычно полностью обратимо; однако это не распространяется на людей, имеющих заболевания, а также при срывах, обусловленных принятием допинга. **Повреждения от перенапряжения** при выполнении высокоинтенсивной физической работы преимущественно затрагивают скелетно-мышечную систему. Они вызваны действием больших сил, плохими моторными навыками или пребыванием в вынужденной позе.

Отдых

Во время отдыха степень утомления снова уменьшается; это возможно во время перерывов или при выполнении работы, не превышающей предел утомления. Много коротких перерывов с точки зрения метаболизма эффективнее, чем несколько длинных. При нарушениях этих компенсаторных механизмов, например в результате употребления фармакологических препаратов, могут возникать серьезные проблемы со здоровьем.

Оказывают ли вообще эти классические средства допинга желаемое влияние на высокомотивированных опытных профессиональных спортсменов (**мобилизация ресурсов, защищенных вегетативной системой**; разд. 40.7), является нерешенным вопросом. Однако не вызывает сомнений, что при высокой дозировке возникает **ошибочная антиципация цели** во время соревнований, что может привести к преждевременному или чрезмерному истощению или к **летальному исходу**.

Актуальное определение допинга. Международный олимпийский комитет определяет допинг как намеренное или непреднамеренное использование веществ запрещенной группы и запрещенных методов в соответствии с действующим списком допингов.

Список допингов

! С 2004 г. принят единый во всем мире список допингов.

Антидопинговая программа. 3 марта 2003 г. в Копенгагене делегатами всех спортивных ассоциаций и правительств была принята антидопинговая программа Всемирного антидопингового агентства. С программой согласился и Международный олимпийский комитет. Принятие программы положило конец неудовлетворительному положению, когда у каждой спортивной федерации были свои собственные критерии. С 1 января 2004 г. существует единый для всего мира список допингов.

Список допингов, принятый Всемирным антидопинговым агентством. Всемирное антидопинговое агентство ежегодно составляет список запрещенных фармакологических и медицинских мер воздействия на спортивные результаты, который в основном включает следующие пункты (положение 2009):

Биологически активные вещества, запрещенные в любое время

- анаболики (андрогенные стероиды с анаболическим действием, такие как производные тестостерона и другие анаболически действующие вещества, способствующие увеличению мышечной массы и силы);
- гормоны и родственные им биологически активные вещества (эритропоэтин, способствующий увеличению количества эритроцитов и повышению выносливости; гормон роста и инсулиноподобные факторы роста, стимулирующие работоспособность; гонадотропины, например ЛГ или ХГЧ (разд. 22.4), у мужчин инсулин; кортикотропины);
- β_2 -адреномиметики (исключение составляют сольбутамол и сходные вещества, разрешенные при ингаляционной терапии астмы, вызванной

40.8. Допинг

Определение допинга

! С научной точки зрения нет четкого определения допинга; под этим понятием подразумевают несанкционированное использование стимуляторных препаратов или методов, перечисленных в соответствующем списке, с целью улучшения результата.

Общее определение допинга. Под допингом понимают попытку повысить работоспособность с помощью фармакологических препаратов или определенных методов. Определенные вещества позволяют получить доступ к **автономно мобилизуемым ресурсам**, например препараты, имитирующие эффект адреналина (искусственно вызванная экстренная реакция), или вещества, тормозящие восприятие напряжения и, следовательно, подавляющие или нарушающие механизмы обратной связи при симптомах утомления (психотропные вещества).

- физической нагрузкой, и гиперреактивности бронхов при наличии врачебных показаний);
- антагонисты и модуляторы гормонов (селективные модуляторы рецепторов эстрогена и другие анти-эстрогенные биологически активные вещества; вещества, изменяющие функцию миостатина);
 - диуретики и другие маскирующие **биологически активные вещества** (для повышения почечной экскреции жидкости с целью снижения веса, например в видах спорта с делением на весовые категории, таких как бокс, тяжелая атлетика, дзюдо, метание колец, гребля в легком весе или прыжки на лыжах с трамплина; для усиления экскреции запрещенных биологически активных веществ, маскировки их наличия в моче и других пробах допинг-контроля или изменения гематологических параметров. Примерами могут служить ацетазоламид, фуросемид, эпитетостерон, пробенецид, ингибиторы α -редуктазы, заменители плазмы).

Биологически активные вещества, запрещенные в соревнованиях

- все вышеперечисленные вещества плюс
- стимуляторы (адреналиноподобные вещества, способствующие общей стимуляции и «высвобождению» автономных резервов);
- наркотики (снотворное для уменьшения боли);
- каннабиноиды (например, гашиш, марихуана);
- глюкокортикоиды (для улучшения результатов или ослабления боли).

Методы, запрещенные всегда

- увеличение кислородной емкости крови (допинг крови, введение перфторанов с целью повышения выносливости);
- химические и физические манипуляции (влияние на анализы допинг-контроля любым способом, внутривенные инъекции);
- генный допинг (несанкционированное использование клеток, генов, компонентов генов или модификация генной экспрессии для повышения результативности).

Биологически активные вещества, запрещенные в некоторых видах спорта

- алкоголь (воздушный спорт, автомобильный спорт, стрельба из лука, бочче, карате, современное пятиборье, водно-моторный спорт и мотоспорт);
- β -адреноблокаторы (дополнительно к видам спорта, указанным в пункте «Алкоголь»: бильярд, бобслей, керлинг, гимнастика, боуллинг, борьба, стрельба, прыжки на лыжах с трамплина, сноубординг).

Коротко

Допинг

Ввиду отсутствия четкого определения допингом считается то, что запрещено списком допингов. **Биологически активные вещества** и методы могут быть запрещены всегда или только во время соревнований. Кроме того, есть вещества, запрещенные только в определенных видах спорта. Контроль проводится не только во время соревнований, но и без предупреждений вне соревнований в фазе тренировки.

Литература

- Boutellier U, Spengler CM (1999) $\dot{V}_{O_2\text{max}}$ als Maß für die Ausdauerleistungsfähigkeit? Schweiz Z Sportmed Sporttraum 47: 118–122
- Hollmann W, Hettinger T (2000) Sportmedizin: Grundlagen für Arbeit, Training und Präventivmedizin, 4. Aufl. Schattauer, Stuttgart
- De Marées H (2003) Sportphysiologie, 9. Aufl. Sportverlag Strauß, Köln
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL (2006) Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance, 6. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Weineck J (2010) Sportbiologie, 10. Aufl. Spitta, Balingen

Глава 41

Старость и старение

Томас фон Зглиниски

Введение

«Как это печально!» — тихо сказал Дориан Грей, не отводя взгляда от своего собственного портрета. «Как это печально! Я стану старым, некрасивым и отвратительным, но этот портрет навсегда останется молодым. С этого июньского дня он не постареет ни на день. Если бы только все было наоборот! Если бы я всегда мог оставаться юным, а портрет становился все старше! За это — да, за это я бы отдал все, что угодно! Именно, в целом свете нет ничего, что бы я не отдал за это! Я бы отдал за это свою душу!» (Оскар Уайльд. «Портрет Дориана Грея»).

Мечта быть вечно молодым стара, как само человечество. Во многих странах процент старых и очень старых людей в обществе быстро растет. На сегодняшний день старость является наиболее значимым фактором предрасположенности к самым серьезным заболеваниям. Во всех развитых странах старые и очень старые люди составляют основной контингент среди посетителей врачей. Тем более удивительно, что лишь в последние несколько лет наука стала серьезно изучать процессы, приводящие к старению человеческого организма.

(и многих других, но не всех; см. ниже) старение протекает **универсально**. Это означает, что человеческое старение является не болезнью, а **нормальным физиологическим процессом**. Этот процесс протекает и при наиболее благоприятных условиях окружающей среды, т. е. он является **внутренним (присущим нашему организму)**.

Старение характеризуется морфологическими и функциональными изменениями почти во всех системах органов (разд. 41.4). Однако большинство изменений может происходить у одного индивида быстро, у другого медленно, а у третьего быть практически незаметными. Это значит, что ни одно из этих изменений не является необходимым или даже причинным для старения. Это важный аргумент в пользу общепринятого утверждения о многофакторности старения. Взаимосвязи их столь многосторонни и сложны, что до сих пор нельзя однозначно дать причинное определение старения.

Суть процесса старения организма заключается в том, что он постоянно увеличивает вероятность одновременно заболеть различными заболеваниями (мультиморбидность), имеющими критические последствия для качества жизни и ее продолжительности. Наиболее индивидуально и общественно значимые в наше время тяжелые заболевания, встречающиеся в развитых странах, связаны не только со старостью. В то же время старость является одним из самых важных факторов восприимчивости к ним.

Старение является результатом эволюционной адаптации

41.1. Что такое старение?

Определение старения

! Старение — это постоянное снижение выживаемости, обусловленное присущими организму (внутренними) процессами.

Каждый из нас, если он достиг соответствующего возраста, подвержен старению. У нашего вида

! Старение не является биологически необходимым и запрограммированным процессом, но может рассматриваться как полезная в эволюционном плане стратегия.

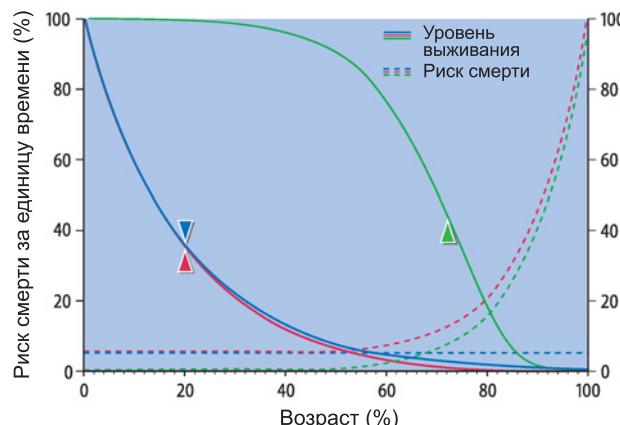


Рис. 41.1. Кривые выживания популяций, подверженных и не подверженных старению. Выживаемость (сплошные линии) и риск смерти (пунктирные линии) для популяции, не подверженной старению, с постоянным внешним риском (показано синим), для популяции, подверженной старению, с таким же внешним риском (показано красным) и для такой же популяции после устраниния внешнего риска (показано зеленым)

Популяции, подверженные и не подверженные старению. Старение, т. е. присущее организму изменение вероятности выживания, не является процессом, необходимым для контроля численности популяции. На **рис. 41.1** представлены три гипотетических примера. Синие линии характеризуют популяцию, не подверженную старению. Например, пивные кружки в трактире, которые не стареют, а «умирают», когда разбиваются. Это внешний риск, остающийся неизменным на протяжении долгого времени. В трактире, где царит суета, а риск быть разбитой составляет 5%, 95% всех кружек будут уничтожены в течение 50 дней без **какого-либо старения**.

Организмы, не подверженные старению. Многие, хотя и не все, простейшие потенциально бессмертны. Растения (черенки) и многие черви обладают практически неограниченной способностью к регенерации. Пресноводная гидра является наиболее изученным примером нестареющего многоклеточного организма. Кроме того, существует множество видов растений и животных (деревья, моллюски, омары, амфибии и рептилии), у которых с возрастом не наблюдается повышения смертности. Рост и способность к размножению этих организмов также не снижаются с возрастом.

Красные кривые соответствуют популяции, подверженной старению. Это могут быть, например, зайцы, живущие в дикой природе. Они подвержены 5%-му риску гибели от внешних причин в единицу времени. При этом члены популяции стареют. Таким образом, вероятность смерти экспоненциально увеличивается с возрастом. Насколько быстро происходит это увеличение, определяет **скорость старения**. Самое интересное заключается в том,

что в данном примере процесс старения практически не влияет на выживаемость зайцев: красные и синие линии почти идентичны, **средняя продолжительность жизни** зайцев (*отмеченная стрелкой*) оказывается такой же, как и у нестареющих пивных кружек. Другими словами: большинство зайцев умирают в связи с действием внешних факторов задолго до того, как проявляются признаки старения.

Однако график выживания серьезно изменяется, если минимизировать внешний риск. Популяция, обозначенная зеленой линией, стареет с той же скоростью (т. е. экспоненциальное увеличение вероятности смерти является таким же), но теперь зайцы становятся домашними животными, о которых хорошо заботятся, и внешние причины наступления смерти исключаются. Это приводит к резкому увеличению средней продолжительности жизни, а в крайнем случае — к прямоугольной форме графика выживания, но не к изменению **максимальной продолжительности жизни**. Конечно, можно было бы замедлить скорость старения зайцев с помощью фармакологических препаратов или генной терапии. Это увеличило бы максимальную продолжительность жизни. Вероятно, подобная терапия могла бы даже **приостановить** процесс старения, т. е. терминальная фаза характерного увеличения смертности и мультиморбидности сократилась бы относительно или абсолютно.

Старение не запрограммировано. Пример показывает, что в нормальных условиях, т. е. при наличии внешних рисков, старение не является необходимым для контроля численности популяции, а значит для возобновления вида. Если все представители популяции так или иначе умирают молодыми, естественный отбор постепенно ослабляется с возрастом и не может оказывать прямого воздействия на процесс старения. Поэтому биологическая программа с установлением старения и смерти не могла быть заложена в организме. Генов, **программирующих** направленный процесс старения, не существует.

Старение как эволюционное приспособление. Если старение не является биологически необходимым, то почему многие организмы стареют? Очевидно, старение является эволюционно успешной стратегией. Современные теории сходятся на том, что старение является результатом постоянных повреждений, которые нельзя компенсировать на длительный период или восстановить. Поскольку продолжительность жизни и репродуктивного периода определяется факторами внешнего риска, с точки зрения эволюции видов разумно инвестировать в функции поддержания и восстановления этих повреждений ограниченные ресурсы. Это приводит к целому ряду поддающихся проверке важных выводов:

- нет специфических генов, вызывающих старость;

- гены, регулирующие механизмы поддержания организма и восстановления повреждений, важны для старения и долголетия;
- скорость старения и максимальная продолжительность жизни вида в первую очередь являются результатом приспособления к конкретному уровню внешнего риска;
- довольно большую роль в процессе старения играют пластичность и случайность.

Старение и продолжительность жизни человека

! Устранение внешних рисков приводит к резкому росту средней продолжительности жизни; однако неизвестно, насколько можно увеличить максимальную продолжительность жизни человека.

Старение популяции людей. В большинстве развитых стран в течение прошлого столетия **средняя продолжительность жизни** увеличилась почти вдвое. Увеличение было в первую очередь связано с улучшением условий жизни (питание, гигиена, снижение детской смертности, профилактика опасных для жизни инфекций), т. е. с исключением факторов внешнего риска. На **рис. 41.2** представлено изменение средней продолжительности жизни в Германии в течение последних 500 лет. Средний возраст увеличился, а классическая демографическая пирамида все сильнее расширяется к вершине (прямоугольная форма кривой выживаемости). До сих пор это было следствием того, что все больше людей достигали пожилого возраста, но не из-за изменений максимальной продолжительности жизни или скорости старения. Экстраполяция графика до 2040 г. показывает достижимый предел максимальной продолжительности жизни, равный 120 годам, позволяет предполагать, что скорость старения лишь может быть изменена в ограниченной степени. Это часто используемые

стандартные демографические методы; но, вероятно, они недостаточно обоснованы с научной точки зрения.

Максимальная продолжительность жизни.

Максимальная продолжительность жизни человека зафиксирована в случае Жанны Кальман, которая умерла в 1997 г. в возрасте 122 лет и 164 дней. До сих пор неизвестно, насколько возможно и можно ли в принципе замедлить старение человека или увеличить максимальный возраст с помощью оптимизации социальной структуры, питания, образа жизни или медицинской профилактики. Однако многочисленные экспериментальные исследования показывают, что можно увеличить среднюю продолжительность жизни не только у человека, но и у различных животных, например путем использования антиоксидантов или снижения калорийности пищи (разд. 41.2), поэтому, вероятно, максимальная возможная продолжительность жизни человека еще неизвестна.

Средняя продолжительность жизни.

Средняя продолжительность жизни человека очень сильно зависит от конкретных условий окружающей среды и широко варьирует между странами и между группами населения или социальными слоями одной и той же страны. Она может быть снижена в некоторых странах, например в бывших республиках Советского Союза. В лучшей по условиям стране (сегодня это Япония) средняя продолжительность жизни неуклонно растет с 1840 г.: примерно на 3 месяца в год у женщин и на 2,5 месяца в год у мужчин. До сегодняшнего дня не было замечено признаков замедления этого роста. Таким образом, если и есть максимальная продолжительность жизни человека, то она должна быть настолько велика, что средняя продолжительность жизни с ней до сих пор не сравнялась (которую в отличие от максимальной продолжительности можно изменить достаточно точно).

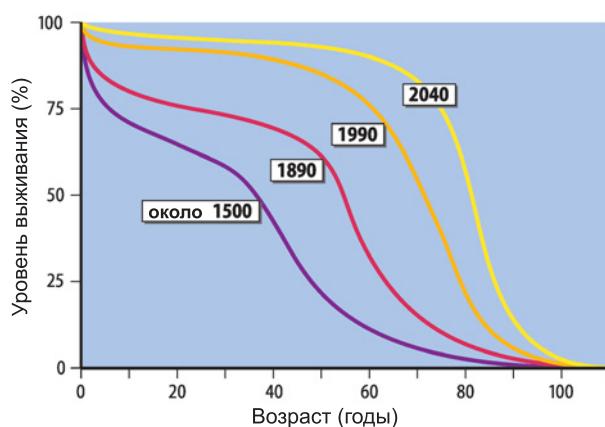


Рис. 41.2. Продолжительность жизни. Улучшение медицинских, социальных и экономических условий в течение последних столетий в Германии привело к тому, что уровень выживания с возрастом снижается медленнее (По данным: Nikolaus, 1992)

Коротко

Старение

Для популяции стареющих организмов характерно **увеличение вероятности** смерти с возрастом в связи с эндогенными (внутренними) факторами. Старение не является биологически необходимым и запрограммированным процессом, а представляет собой результат **эволюционной адаптации** к конкретному уровню внешнего риска в контексте оптимизации распределения ограниченных ресурсов.

Максимальная продолжительность жизни человека больше 122 лет. Ее предел неизвестен.

Средняя продолжительность жизни человека очень сильно зависит от конкретных условий окружающей среды и значительно варьирует между странами, группами населения или социальными слоями одной и той же страны.

41.2. Клеточные и молекулярные механизмы старения

Молекулярные повреждения и старение

! Молекулярные повреждения являются неотъемлемой частью всех жизненных процессов и непосредственной причиной старения.

Окислительный стресс. В разд. 36.5 описано, как в нормальных физиологических условиях и в процессе метаболизма с участием цитохром-Р₄₅₀-оксидазы, прежде всего в митохондриальной электронтранспортной цепи, образуются **супероксидион-радикалы О₂[·], пероксид водорода Н₂О₂** и **высокореактивный гидроксирадикал OH[·]**. Эти реакционноспособные соединения кислорода часто называют АФК или **ROS** (активные формы кислорода, *reactive oxygen species*). **Окислительный стресс** возникает, когда концентрация АФК превышает возможности клетки для их обезвреживания и восстановления. Реакционноспособные соединения кислорода вызывают повреждения всех клеточных и внеклеточных макромолекул.

Перекисное окисление липидов. АФК могут окислять ненасыщенные жирные кислоты, в результате чего в клеточных мембранах запускается цепная реакция, приводящая к дальнейшему образованию все больших количеств пероксидов липидов. Изменяется текучесть биологических мембран и активность мембранных транспортных белков за счет изменения их микроокружения. Проницаемость мембраны увеличивается, а на выходе реакционных цепей перекисного окисления образуются токсичные конечные продукты, повреждающие белки, такие как малондиальдегид или гидроксионенал. В результате для поддержания мембранныго потенциала нужно вырабатывать больше энергии. Перекисное окисление липидов является важной причиной снижения возбудимости и проводимости клеток с возрастом, особенно при стрессе.

Окислительные модификации белков. АФК могут разрушать пептидные цепи в белках и вызывать различные окислительные модификации боковых цепей аминокислот, в частности окисление сульфогидрильных групп (в цистeinе и метонине) до дисульфидов и сульфоксидов, а также образование карбонильных производных лизина, аргинина, треонина и пролина. Результатом является (частичное) разворачивание белков и увеличение степени гидрофобности поверхности. За исключением образования дисульфидов и сульфоксидов окислительные изменения белков нельзя устраниТЬ напрямую, модифицированные белки расщепляются в протеасомах и лизосомах. С возрастом доля окисленных белков в клетке повышается, а перегрузка расщепляющих их систем является одной из причин старения клеток (см. ниже).

Повреждение ДНК. Окислительный стресс может приводить к появлению одноцепочечных или двухцепочечных разрывов ДНК, а также вызывать самые различные модификации азотистых оснований, что в свою очередь может привести к блоку репликации и трансляции или к появлению несоответствующих пар оснований и закреплению мутаций. В одной клетке в день происходит от 10⁴ до 10⁵ повреждений, из которых примерно половина связана с окислительным стрессом, остальные являются спонтанными. Большинство повреждений обратимо. Несмотря на это, с возрастом происходит накопление соматических мутаций, которые могут привести к нарушению клеточных функций.

Неокислительные повреждения. Окисление является не единственной формой повреждения биомакромолекул:

- ДНК спонтанно (термически) депуринируется и дениридинизуется. Вызванные термически одноцепочечные разрывы встречаются почти так же часто, как и вызванные окислителями;
- гуанин метилируется неферментативным путем;
- нарушение биосинтеза является важной причиной появления патологических белков;
- важнейшей формой посттрансляционного неокислительного повреждения белков является **неферментативное гликозилирование**, т. е. присоединение сахара к белкам (реакция Майяра). Сначала образуются аддукты фруктозамин-белка (продукты Амадори), а затем после нескольких промежуточных стадий конечные продукты гликирования (*advanced glycation end products*, AGE). AGE стимулируют образование поперечных сшивок в коллагена, могут связываться рецепторами различных типов клеток и запускать там стрессовые реакции. С клинической точки зрения лучше всего описана роль конечных продуктов гликирования для микросудистой патологии при диабете и нефропатии.

Клеточные механизмы защиты и восстановления

! Защитные и восстановительные процессы играют важную роль в определении скорости старения.

Антиоксидантная защита. Клетки и ткани располагают сложной **системой защиты**, которая состоит из ферментативных и неферментативных антиоксидантов и акцепторов радикалов (разд. 36.5). Качество антиоксидантной защиты в основном определяет скорость старения.

■ Исследования, проведенные на различных млекопитающих методом поперечного среза, показывают, что клеточное содержание СОД (рис. 41.3), способность к reparации ДНК и общая стрессоустойчивость хорошо коррелируют с продолжительностью жизни. Трансфекция дополнительного гена СОД и соответствующее увеличение уровня его экс-

прессии могут увеличить продолжительность жизни дрозофил примерно на треть. Продолжительность жизни круглых червей значительно увеличивается, если их кормить каталитически активным миметиком СОД. У мышей с мутантным вариантом гена *p66Sh* в тканях вырабатывается меньше радикалов кислорода, и они живут примерно на 30% дольше, чем их немодифицированные собратья.

Вторичная защита. Обновление мембран и белков и **репарация ДНК** представляют вторую линию защиты клеток.

■ **Оборот белков и липофусцин:** по окончании времени жизни, которая составляет от нескольких минут до нескольких дней, белки расщепляются в **лизосомах** или **протеасомах**, причем затрагивает это в основном поврежденные белки. Однако наряду с обезвреживанием поврежденных белков расщепление белков также необходимо для реализации множества других физиологических функций, например презентации антигенов или реализации процессов клеточного цикла. В процессе старения окисление белков превышает скорость их обновления, доля поврежденных белков в цитоплазме увеличивается и происходит накопление липофусцина. Липофусцин, прототипический **пигмент старения**, представляет собой нерастворимый, с большим количеством поперечных сшивок флуоресцентный конечный продукт реакций перекисного окисления и гликозилирования, который накапливается внутри клеток во **вторичных лизосомах**. Если липофусцин не перераспределяется в процессе деления клетки, он может составлять до 30% ее объема, как это, например, имеет ме-

сто в старых мышечных клетках или нейронах. Накопление липофусцина не является маркером старения клетки, но само по себе угнетает ее способность к **обороту белка** и тем самым активно способствует старению. Это относится и к другим типам агрегатов дефектных или недостаточно деградировавших белков, таких как, например, **цероид** или **тела Леви**, являющихся внутриклеточными образованиями, а также амилоида, присутствующего во внеклеточном пространстве.

■ **Репарация ДНК:** различные повреждения ДНК (окислительные повреждения азотистых оснований, образование поперечных сшивок, ошибочные спаривания, одно- и двухцепочечные разрывы) репарируются с помощью различных механизмов. В целом сегодня известно около 100 различных ферментов, восстанавливающих структуру ДНК. У **мышей** с выключенной экспрессией определенного гена репарации ДНК наблюдались сильно ускоренные процессы старения. Определенную роль в процессах старения играет гетерогенность повреждений и репарации ДНК. **ДНК митохондрий** (мт-ДНК) служит специфичной мишенью окислительных повреждений, поскольку из-за пространственной близости к компонентам дыхательной цепи она повреждается радикалами кислорода, располагая в то же время ограниченным набором эффективных механизмов репарации. Поэтому с возрастом происходит накопление мутаций в мт-ДНК, сопровождающееся крайне тяжелыми последствиями для энергетического обмена

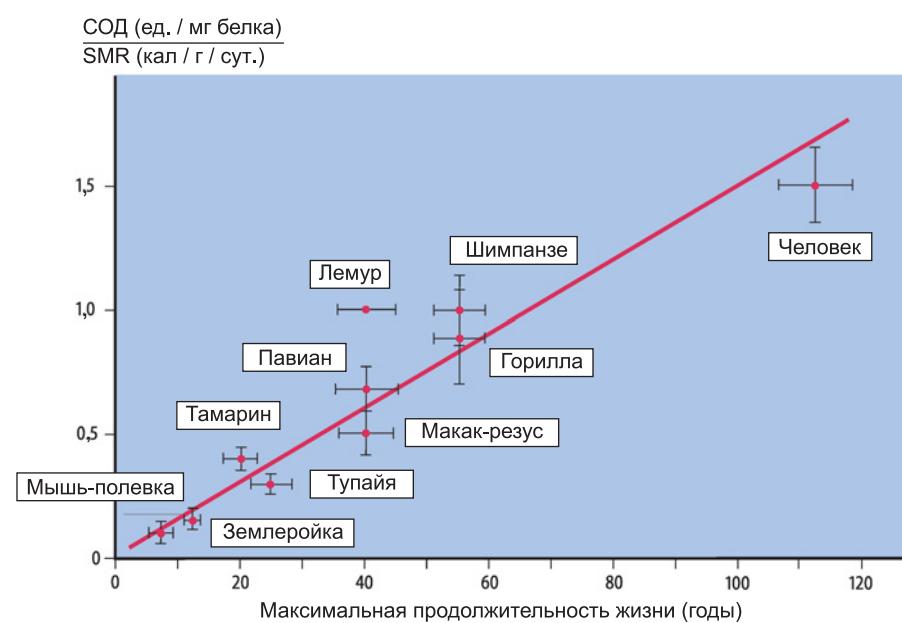


Рис. 41.3. Антиоксидантная защита связана с продолжительностью жизни млекопитающих. Отношения количества супероксиддисмутазы (СОД) к специальному уровню метаболизма (SMR) в печени млекопитающих как функция максимальной продолжительности жизни

и продукции свободных радикалов. Накопление поврежденных митохондрий может, например, привести к полной потере сократительной способности мышечных волокон. Эффективность reparации окислительных повреждений **ДНК в области теломер** также ограничена. Окислительный стресс, таким образом, определяет скорость укорочения теломер и тем самым регулирует вступление клеток в процесс **старения** (см. ниже).

Клеточные стрессовые реакции

! Старение и апоптоз являются важнейшими клеточными реакциями адаптации организма к потенциально генотоксичному стрессу.

Контроль роста клеток. Накопление молекулярных повреждений в клетке может привести к ухудшению или выпадению клеточных функций (например, в мышечных волокнах). В то же время мутации могут приводить к появлению aberrантных функций, например неограниченному росту или способности к метастазированию и инвазии. Способность исключать потенциально опасные клетки из пролиферации необходима для многоклеточных организмов, обладающих большой продолжительностью жизни.

Апоптоз. Если количество повреждений ДНК значительно превышает способность клетки к их reparации, запускается программируемая смерть клетки (апоптоз). Онкосупрессорный ген *p53*, подавляющий развитие опухоли, принимает участие в распознавании повреждений ДНК. Ферменты семейства *bcl2* определяют, выделяется ли из митохондрий комплекс цитохрома С, который впоследствии активирует каскад специфических протеаз (каспаз), что в итоге приводит к разрушению клетки. В отличие от некротической смерти клетки апоптоз происходит за счет эндогенных, «собственных» механизмов, не вызывая в ткани воспалительную реакцию. Апоптоз также играет важную роль в процессах созревания и развития, например лимфоцитов, если они обусловлены внешними сигналами (цитокинами). Апоптоз, вызванный повреждениями ДНК, с одной стороны, является защитным механизмом, препятствующим развитию опухолей, с другой стороны, эксперименты на трансгенных животных показали, что потеря клеток вследствие интенсивного апоптоза ускоряет старение.

Старение. По сравнению с апоптозом старение является умеренной формой ответа клеток на различные формы стресса. Стареющие клетки по-прежнему жизнеспособны, но теряют способность к делению. Блокада пролиферации сопровождается специфичными для типа клетки изменениями паттерна экспрессии генов. Л. Хайфлик

еще в 1963 г. отметил, что в стандартных условиях соматические клетки прекращают свой рост после определенного числа делений. Позже механизм ограничения числа делений клетки связали с теломерами. Теперь стало ясно, что старение, связанное с теломерами, тоже оказывается реакцией на кумулятивный стресс во время роста (см. ниже). Как и апоптоз, старение является фактором, подавляющим развитие опухолей. И в то же время прекращение способности клетки к делению способствует старению клеток и тканей. Например, репликативное старение может ослабить пролиферацию лимфоцитов, и служит возможной причиной старения иммунной системы. Паттерн экспрессии генов стаеющих клеток очень сильно отличается от такового для клеток, способных к пролиферации. Возрастающая доля стареющих клеток в ткани изменяет свойства органа.

Теломеры – биологические часы? Теломеры представляют собой ДНК-белковые комплексы, находящиеся на концах всех хромосом. С каждым делением клетки они уменьшаются в размерах, поскольку дистальные концы линейных молекул ДНК не могут полностью реплицироваться «нормальными» полимеразами ДНК. Укороченные теломеры индуцируют старение путем активации экспрессии онкосупрессорных генов, таких как *p53*. Бессмертные клетки, например клетки микробиорганизмов или многие опухоли, располагают ферментом **теломеразой**, который может наращивать новые теломерные последовательности на концах хромосом и тем самым препятствовать их укорочению. Если в соматических клетках происходит индукция экспрессии теломеразы, то длина теломер стабилизируется, а клетки становятся бессмертными в отсутствие нарушения функции генов онкосупрессоров. Таким образом, теломеры работают как «биологические часы» клеток. Тем не менее эти «часы» не являются автономными, а зависят от стресса. Клетки, способные образовывать радикалы в больших количествах или обладающие плохой антиоксидантной защитой (например, сниженная активность СОД), быстрее теряют свои теломеры и начинают стареть. Старение, индуцированное теломерами, также является клеточной реакцией на стресс.

Системная регуляция старения

! Системная регуляция метаболической активности и эффективности, в частности через ось инсулин/ИФР, является центральным процессом адаптации, который может активировать молекулярные и клеточные защитные механизмы и определяет скорость старения.

Инсулин и ИФР-1. Исследования, проведенные на нематоде *C. elegans*, в первую очередь

выявили роль оси инсулин/ИФР для старения. Внутриклеточный путь передачи сигнала высококонсервативен: связывание лиганда с отдельным рецептором Daf-2 (нematoda) или с гомо- или гетеродимерным рецептором из IRa, IRb и/или IGF1R (человек) активирует фосфатидилинозитол-3-киназу AGE-1/Pi3K и Akt-киназу. Фактор транскрипции Daf-16/FOXO дезактивируется. Ослабление сигнала инсулина/ИФР1 приводит к транскрипции генов-мишеней FOXO, включая антиоксиданты, например, супероксиддисмутазу и каталазу. Инсулин также может участвовать в образовании АФК путем активации связанной с мембраной НАДФН-оксидазы, а АФК в зависимости от концентрации могут ингибировать или стимулировать передачу сигнала инсулина. У млекопитающих полное ингибирование сигнального пути инсулин/ИФР может привести к серьезным дефектам развития, резистентности к инсулину и диабету. Однако частичное ингибирование (например, в результате гетерозиготного нокаута или только в определенных тканях, например в жировой) увеличивает продолжительность жизни трансгенных мышей. «Успешно» состарившиеся люди-долгожители характеризуются низким уровнем инсулина и высокой чувствительностью к нему.

Сиртуины. Важнейший для процессов старения представитель сиртуинов **Sirt1** (у дрожжей sir2) является NAD-зависимой гистондеацетилазой, удаляющей ацетильную группу в многочисленных белках, в том числе p53, FOXO, PPAR- γ , PGC-1 α или NF-кB. В зависимости от питания и метabolизма, Sirt1 способен контролировать многочисленные процессы, такие как пролиферация клетки и ее рост, биогенез митохондрий или воспаление. Активация Sirt1 улучшает гомеостаз глюкозы и повышает чувствительность к инсулину. Активация sir2 замедляет старение в дрожжах. Предполагают, что Sirt1 снижает продукцию АФК путем активации биогенеза митохондрий, замедляя таким образом старение и у млекопитающих. **Ресвератрол**, растительный полифенол, считается активатором Sirt1, возможно обладающим свойствами замедления старения.

Мишень рапамицина. Мишень рапамицина (*target of rapamycin*, TOR) является высококонсервированной серин/треонин-киназой, которая активирует клеточный рост, метаболизм и реакцию на стресс в зависимости от наличия питательных веществ (аминокислот) и факторов роста (в частности, инсулина). Снижение активности TOR в эксперименте продлевает жизнь у самых разных организмов, таких как дрожжи, нематоды и муши. Этую функцию нельзя объяснить результатом действия одного гена-мишени TOR, она включает по меньшей мере четыре процесса, которые координированно регулируются TOR: трансляцию мРНК, аутофагию, реакцию на стресс и метаболизм в ми-

тохондриях. Некоторые данные указывают на роль TOR-зависимых сигналов в продолжительности жизни млекопитающих. Недавно было продемонстрировано, что рапамицин подавляет клеточное старение, и его пероральный прием продлевает жизнь старых мышей.

Клото. Клото — экспрессируемый в почечных канальцах корецептор фактора роста FGF-23, который стимулирует экскрецию фосфата с мочой. У мышей с угнетенной функцией клото или FGF-23 помимо нарушения фосфатного обмена наблюдалось ускоренное старение, в то время как повышенная экспрессия клото увеличивает продолжительность жизни мыши. Внеклеточный домен клото может секретироваться и, действуя как гуморальный фактор, регулировать активность многочисленных гликопротеинов на поверхности клетки. К ним относятся различные ионные каналы и рецепторы факторов роста, включая рецепторы инсулина и ИФР1. Предполагается, что это определяет функцию «антистарения» клото.

P66shc. P66shc, один из трех белков, кодируемых Shc-локусом, имеет несколько функций: он активируется окислительным стрессом, транслоцируется в митохондрии и там катализирует продукцию пероксида водорода (H_2O_2), который увеличивает проницаемость митохондриальной мембранны, стимулирует выделение цитохрома С митохондриями и инициирует апоптоз. Хотя это защищает организм от неконтролируемой пролиферации клеток с потенциально мутантной ДНК, данный механизм одновременно усугубляет окислительный стресс. P66shc является также ингибитором FOXO и стимулируется инсулином, по крайней мере в адипоцитах. Мыши с нокаутным геном *p66shc* не только живут дольше, но и более устойчивы к стрессу и защищены от ожирения, вызванного питанием.

Гены и продолжительность жизни

! Продолжительность человеческой жизни на 20–33% определяется наследственностью; популяционно- и молекулярно-генетические исследования выявили целый ряд генов, претендующих на определяющую роль в обеспечении высокой продолжительности жизни.

Наследование продолжительности жизни. Давно известно, что высокая продолжительность жизни **часто** является **наследственным признаком**. От одной пятой до трети вероятность высокой продолжительности жизни обусловлена генетически. Однако большая часть вариабельности опосредована двумя факторами: **окружающей средой и случайностью**. Поскольку старение в отличие от процессов развития не регулируется генетической программой, следует полагать, что случай играет

важную роль: нельзя предсказать, где и когда возникает какое повреждение, но это может иметь значительные последствия для дальнейшего процесса старения. Относительный вклад условий окружающей среды и фактора случайности неизвестен.

Гены, определяющие высокую продолжительность жизни. Поиск полиморфизмов, связанных с долгожительством человека, долгое время был возможен только для отдельных генов-кандидатов. Аполипопротеин Е, например, имеет три распространенных аллеля. У столетних людей аллель e4 встречается реже, а аллель e2 чаще по сравнению с группой молодых испытуемых. Это связано с повышенным риском развития атеросклероза и болезни Альцгеймера у носителей аллеля e4. Однако подобный скрининг генов-кандидатов очень часто подвержен случайному ошибкам. Геномные исследования стали возможны технически и финансово только несколько лет назад. В этих исследованиях фиксируют до миллиона одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) на геном у тысяч участников. Уже выявлено примерно 300 полиморфизмов, связанных с гериатрическими заболеваниями и с долгожительством. К ним относятся полиморфизм в сигнальном пути инсулин/ИФР, в локусе участующем в регуляции клеточного цикла онкосупрессорного гена p16/ARF, в локусе аполипопротеина В или в гене HLA. Во многих случаях были продемонстрированы связи с промоторными SNP или гаплотипами для про- или противовоспалительных цитокинов, например IL-6, IL10, ФНО- α , TGF- β_1 и IFN- γ . Это согласуется с тем, что старость сопровождается хроническим воспалением в разных тканях.

Как и ожидалось, пенетрантность всех на сегодняшний день известных полиморфизмов очень слаба. Как правило, значимость связи между частотой аллелей и продолжительностью жизни зависит от исследуемой популяции и часто не воспроизводится при даже немного отличных генетических или экологических условиях. Это подтверждает идею, что старение определяется взаимодействием большого числа генов друг с другом и с воздействиями окружающей среды. Включает ли это десятки, сотни или тысячи генов, является до сих пор спорным вопросом.

41.1. Прогерия

Целый ряд редких наследственных заболеваний выражается в ускоренном старении, или прогерии:

- Они могут протекать чрезвычайно быстро, как в случае синдрома **Видемана–Раутенштрауха** (неонатальная прогерия), при котором еще в матке у плода возникают торможение роста, дефицит подкожной жировой ткани, потеря волос и остеопороз, а средняя продолжительность жизни достигает всего 7 месяцев.

- Прогерия **Хатчинсона–Гилфорда** характеризуется замедлением роста с 1 года жизни, и у пациентов развиваются остеопороз, артрит, атероскллероз и инфаркт миокарда еще в подростковом возрасте.
 - **Синдром Вернера** является наиболее распространенной прогерией (примерно 10 случаев на 1 млн рожденных). Первые заметные симптомы возникают в пубертатном периоде, в дополнение к упомянутым симптомам часто возникает билатеральная катаракта, диабет II типа и опухоли, особенно саркома; и пациенты обычно умирают, не достигая возраста 50 лет.
 - При других синдромах (Ротмунда–Томпсона, Кокейна, пигментная ксеродерма) на первый план выходят риски развития опухолей до достижения зрелого возраста или ускоренное старение кожи.
- Все виды прогерии являются сегментными, т. е. одновременно ускоряются не все аспекты нормального старения. Лежащие в их основе генетические дефекты известны за несколькими исключениями (синдром Видемана–Раутенштрауха). Интересно, что не все виды прогерии обусловлены действием одного гена, во многих случаях идет речь о генах, связанных с reparацией или репликацией ДНК, а также поддержанием структуры хроматина.

Коротко

Клеточные и молекулярные причины старения

К клеточным и молекулярным механизмам, которые определяют скорость старения, относятся:

- антиоксидантные защитные механизмы;
- клеточное старение, индуцированное теломерами;
- накопление неправильно свернутых или поврежденных белков;
- накопление мутаций, особенно в mtДНК;
- изменение гормональной регуляции метаболизма, особенно в оси инсулин/ИФР и связанных с ней сигнальных путях.

Комплексность старения в основном определяется многочисленными взаимодействиями между этими механизмами.

41.3. Изменения органов в старости

Физиологическая гетерогенность старения

!
Возрастные физиологические изменения становятся заметны за счет ограниченных резервов организма, особенно при нагрузке.

Вариабельность процесса старения. Жизнь организма основывается на внутреннем гомеостазе. Постоянство внутренней среды поддерживается, несмотря на изменения влияний в рамках строгих

пределов. При этом **функциональная емкость** человеческих органов и систем органов в молодом возрасте в 2–10 раз превышает необходимую емкость для поддержания гомеостаза. Так, минутный объем сердца может увеличиваться при нагрузке в 5 раз по сравнению с исходными значениями (разд. 28.11; разд. 41.4). **Резерв** позволяет организму поддерживать внутренний баланс даже в экстремальных жизненных условиях и при увеличенных потребностях. Начиная с 30-го года жизни, происходит снижение резерва. Гомеостаз становится менее стабильным, способность адаптироваться к внешнему или внутреннему стрессу уменьшается, происходят нарушения функций (рис. 41.4). С возрастом сбои определенных функций компенсируются все хуже. Выпадение одного из регуляторных контуров может вследствие их взаимозависимости привести к гибели организма, без клинического или патологического проявления болезни.

Функциональные повреждения затрагивают все ткани и органы в разной степени (**внутрииндивидуальная вариабельность**). Далее с возрастом возникают все большие **индивидуальные различия** состояния организма. Различия между физиологическими возрастными изменениями и патологическими процессами не всегда легко определить, часто их границы размыты.

Большая часть морфологических и функциональных изменений, считающихся типичными для старения, была изучена в **исследованиях методом поперечного среза**. Оказалось, что в старших возрастных группах имеет место положительный отбор, поскольку люди с неблагоприятным профилем риска умерли еще раньше. Дальнейшие сведения о процессе старения позволяют сделать только лонгитудинальные **исследования**, которые до сих пор проводились лишь в отдельных случаях.

Часто при сравнении старых и молодых людей в покое практически не обнаруживается измене-

ний. Однако при нагрузке жидкостью старые люди выделяют меньшее количество мочи в единицу времени, чем молодые, и максимально достижимая скорость сердечных сокращений с возрастом тоже снижается. Нейрофизиологические показатели чаще являются патологическими при проведении тестов связанных со скоростью, в отличие от тестов, при проведении которых испытуемому дается достаточно времени. Регулярные **физические тренировки, умственная активность и сбалансированное питание** могут замедлить физиологические процессы старения. Так, работоспособность сердца у 70-летних профессиональных спортсменов сопоставима с таковой у нетренированного 30-летнего человека.

Сердечно-сосудистая система

! Сердечно-сосудистая система обладает высоким запасом функциональной прочности; для нее типична слабая реакция на стрессовые стимулы.

Данные о структурных и функциональных возрастных изменениях в различных органах и системах преимущественно получены в исследованиях методом поперечного среза и поэтому имеют ограниченную достоверность. В дальнейшем из множества морфологических и функциональных показателей, основанных на этих исследованиях, будут представлены только те, которые имеют клиническое значение, а также результаты отдельных долгосрочных исследований, проводимых до сих пор.

Одним из наиболее заметных физиологических возрастных изменений **сердечно-сосудистой системы** является снижение реакции сердца на стимуляцию β -адренергических рецепторов. Реакция на стимуляцию α -адренергических рецепторов, напротив, сохраняется. В то время как частота сердечных сокращений в покое с возрастом не меняется,

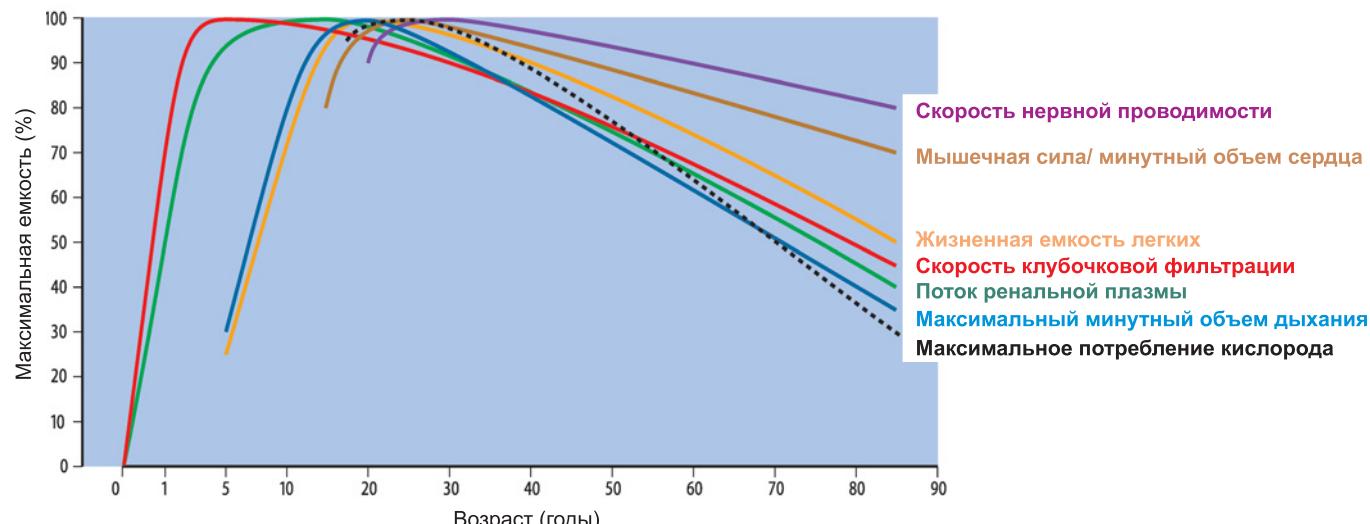


Рис. 41.4. Физиологические изменения различных органов в старости

максимальная частота при нагрузке значительно снижается (примерно на пол-удара в минуту в год). У 20-летнего человека максимальная частота сердечных сокращений составляет примерно 200/мин, а у 85-летнего — только 170/мин. Уменьшение максимальной частоты сердечных сокращений при нагрузке отчасти может быть компенсировано увеличением ударного объема.

Размер сердца не изменяется при старении, хотя толщина стенки левого желудочка немного увеличивается. Ранняя диастолическая **скорость наполнения** уменьшается, но компенсируется усиленным сокращением предсердий. Несмотря на увеличение постнагрузки (*afterload*) вследствие повышения систолического артериального давления в покое конечный систолический и ударный объемы в старости не изменяются. Наблюдаемое в пожилом возрасте снижение физической работоспособности и максимального потребления кислорода в меньшей степени вызвано изменениями в сердце, а скорее обусловлено периферическими причинами (например, уменьшением общей мышечной массы).

Функциональные нарушения сердечной деятельности часто связаны с изменениями работы проводящей **системы**, которая частично замещается коллагеном. В результате возникают нарушения проведения возбуждения различной степени тяжести. Часто в старости, а также при патологии, встречаются **атеросклеротические** изменения коронарной и других артерий. Они приводят к недостатку кровоснабжения соответствующих органов; чаще всего поражаются сердце (коронарная болезнь сердца), нижние конечности (облитерирующий эндартериит) и головной мозг (церебральная ишемия). Прогрессирующее ухудшение эластических свойств сосудов является причиной статического повышения артериального давления в старости, которое в основном проявляется в систоле.

Дыхание

■ В старости происходит морфологическая перестройка легких, которая приводит к функциональным ограничениям при физической нагрузке; кроме того, ослабляется органоспецифическая защитная система.

В дыхательной системе с возрастом происходят изменения даже у здоровых некурящих людей:

- **альвеолы** увеличиваются в несколько раз, из-за чего частично исчезают **межальвеолярные перегородки**;
- количество **легочных капилляров** и эластических волокон уменьшается.

Эти морфологические изменения ведут к определенным ограничениям функции легких в старости: потеря эластичности паренхимы легких

и увеличение жесткости скелета грудной клетки приводят к уменьшению **жизненной емкости и эластичности легких** (разд. 32.3). Поскольку для расширения мельчайших бронхиол необходимы функциональные эластические волокна, с потерей этих волокон одновременно происходит увеличение сопротивления (разд. 32.3). Во вторую очередь уменьшается секундная емкость (разд. 32.3). Повышенное сопротивление дыхательных путей со временем приводит к увеличению **остаточной емкости** (разд. 32.2). Наконец, вследствие уменьшения функциональной дыхательной площади уменьшается **диффузионная емкость**. Пожилые люди проявляют ослабленную реакцию на гипоксию и гиперкапнию (вдохи, частота сердцебиения) и в большей степени по сравнению с молодыми подвержены инфекционным заболеваниям, таким как пневмония, и хроническая обструктивная болезнь легких.

Возрастные изменения в легких затрагивают не только физиологические функции газообмена, но и **органоспецифические механизмы защиты**. Иммунитет, как клеточный, так и гуморальный, снижен, например продукция антител против пневмококков или вакцины гриппа замедлена. Кашлевой рефлекс, так же как и мукоцилиарный транспорт, демонстрируют возрастные ограничения.

Нервная система и чувства

■ Изменения в нервной системе приводят к ухудшению реактивности, а также к нарушениям сна; ухудшение сенсорных способностей может привести к нарушениям коммуникабельности.

Нервная система. По мере старения происходит потеря нервных клеток. Содержание **липофусцина в них** значительно увеличивается. Даже у здоровых пожилых людей встречаются сенильные бляшки и нейрофибрillaryные изменения (так называемые, **фибриллы Альцгеймера**). Снижение интеллектуальных способностей, вопреки распространенному мнению, не является типичным для старости. Однако способность реагировать ослабляется за счет сниженной **скорости нервного проведения** и синаптической передачи. Время реакции увеличивается на 26%, если сравнивать здоровых 60-летнего и 20-летнего испытуемых.

Изменения сна (разд. 9.1). В старости происходит увеличение латентного периода засыпания и уменьшение длительности фаз глубокого сна с частыми краткими перерывами сна. REM-фазы сна, напротив, не меняются. Изменения сна связаны со снижением концентрации нейромедиатора серотонина.

Органы чувств. Слух ослабляется с возрастом. Способность воспринимать высокие частоты неуклонно снижается (**пресбиакузис**; разд. 16.5). Однако нарушается и понимание речи, потому

что, вероятно, происходит изменение кривых настройки волокон слуховых нервов. В основе сенсорных нарушений лежит увеличение жесткости базальной мембранны, атрофия кортиева органа и метаболические дефициты вследствие атрофии сосудистой полоски. Усиливающаяся потеря нейронов снижает эффективность обработки слуховой информации.

Зрение в старости нарушается различным образом. Из-за уменьшения эластичности хрусталика сильно ухудшается аккомодация (разд. 18.3). В 70 лет аккомодация почти полностью утрачивается (**пресбиопия**), фокусное расстояние увеличивается, для чтения требуются очки. Прозрачность хрусталика с возрастом тоже уменьшается. В патологических условиях (хроническое воздействие ультрафиолетового излучения, лекарства, такие как кортизон, приuveите и сахарном диабете) может развиться помутнение хрусталика (**катаракта**).

Кроме того, в старости происходит **ослабление чувств вкуса и обоняния** (особенно к соленому). Это является одной из причин отсутствия аппетита у старых людей.

Соматовисцеральная чувствительность в пожилом возрасте ухудшена за счет потери телец Мейсснера и Пачини (разд. 14.2), которая у 90-летних людей достигает 30%.

Эндокринная система

!
Изменения продукции гормонов приводят у женщин в менопаузе к угасанию функции половых желез, у мужчин наблюдается неуклонное снижение синтеза гормонов.

Эстроген и прогестерон. У женщин основным процессом при старении является климакс (разд. 22.5), сопровождающийся угасанием функции половых желез. Сначала менструальные кровотечения становятся нерегулярными и ослабевают, затем останавливаются овуляция и образование желтого тела. Поскольку уровни эстрогена и прогестерона в крови снижаются, в течение нескольких лет сильно увеличивается продукция ФСГ и в меньшей степени возрастает выработка ЛГ.

Тестостерон. У мужчины андропауза не наступает. Хотя средний уровень тестостерона неуклонно снижается между 25 и 90 годами жизни, у здоровых пожилых мужчин уровень тестостерона находится на среднем уровне. Масса яичек сохраняется, но количество способных к оплодотворению сперматозоидов с возрастом уменьшается, так же как реакция клеток Лейдига на стимуляцию гонадотропином.

Ни у мужчин, ни у женщин с биологической точки зрения не происходит прекращения **сексуального интереса** и способности. С возрастом снижается только частота сексуальной активности.

ника приводит к уменьшению секреции *внутреннего фактора Кастла*, соляной кислоты и пепсина. Поглощение железа и кальция снижено. Печень и поджелудочная железа увеличиваются в объеме, кровоснабжение ухудшается. Возникают умеренные функциональные нарушения, сопровождающиеся снижением толерантности к глюкозе и снижением активности некоторых ферментов. Это нужно учитывать при дозировке лекарств, которые расщепляются и выводятся печенью.

Кровь, опорно-двигательный аппарат и кожа

! В результате значительного снижения количества лимфоцитов в старости происходит увеличение риска развития аутоиммунных заболеваний и злокачественной неоплазии; мышечная сила уменьшается, что в сочетании с остеопенией или остеопорозом увеличивает риск переломов.

Гематологическая система. Активный костный мозг, общий объем которого у молодого взрослого человека составляет примерно 1500 мл, замещается жировой и соединительной тканью. В грудине у 70-летнего человека содержится вдвое меньше клеток по сравнению с костным мозгом молодого человека. Периферическая картина крови не нарушена. В крайнем случае, наблюдается небольшое снижение гемоглобина и гематокрита. На изменение интенсивности метаболизма указывает снижение содержания АТФ и 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах.

После 40 лет происходит значительное **снижение количества лимфоцитов** (на 25%). Особенно сильно это затрагивает Т-лимфоциты (разд. 24.2), вероятно, в связи с инволюцией тимуса. С возрастом снижается как число, так и активность Т-хелперов и Т-киллеров (**старение иммунной системы**). Пониженная функциональность Т-лимфоцитов влияет на функцию В-клеток. Это приводит к снижению иммунологической компетенции и **иммуно-дефициту**, потере **иммунной толерантности** с увеличением риска возникновения **автоиммунных заболеваний** и повышенной опасности появления **злокачественных новообразований**.

Опорно-двигательный аппарат. Из-за изменений в метаболизме кальция по мере старения происходит снижение содержания минералов в костях, сопровождающееся разрастанием костного матрикса и увеличением хрупкости костей. В суставах возникают фибрillation хрящей и разрастания костной ткани (остеофиты). Остеофиты встречаются в головке бедра у трети людей старше 50 лет.

С возрастом **мышечная сила** постоянно уменьшается. Мышечная масса становится меньше (**атрофия**) и частично замещается жировой тканью. Кроме того, ослабляется упругость сухожилий.

Кожа. Изменения кожи и ее производных приводят к истощению **подкожной клетчатки** и уменьшению числа расположенных там капилляров и потовых желез. В результате вырабатывается меньше пота и жира, из-за ухудшенного кровоснабжения медленнее происходит заживление ран, повышается уязвимость и хрупкость капилляров. Тургор кожи уменьшается, на участках, освещенных солнечным светом, появляются **пигментные пятна** в результате мутации клеток. Волосы седеют и становятся более ломкими, их плотность снижается.

Коротко

Физиологические изменения при старении

Физиологические процессы старения приводят к уменьшению функциональных резервов организма. **Функциональные нарушения** заметны в первую очередь при нагрузке, в состоянии покоя изменения по сравнению с физиологическими характеристиками молодых людей практически незаметны.

Скорость наступления процесса старения варьирует как между отдельными системами органов, так и между разными людьми. Регулярно проводимые физические тренировки, активная умственная деятельность и сбалансированное питание могут задержать наступление возрастных физиологических изменений.

Возрастные изменения в различных органах

Структурные и функциональные возрастные изменения наблюдаются во многих органах и системах органов:

- **Сердце:** функциональные изменения в сердце приводят к снижению физической выносливости. Структурные повреждения гладкомышечных клеток сосудов являются причиной часто встречающегося у пожилых людей атеросклероза и его последствий.
- **Легкие:** ухудшение механизмов защиты легких повышает восприимчивость организма к инфекциям и риск наступления аспирации (ослабленный кашлевой рефлекс). Структурные изменения затрудняют газообмен.
- **Иммунная система:** из-за снижения функций В- и Т-лимфоцитов увеличивается восприимчивость к инфекциям, аутоиммунным заболеваниям и риск возникновения опухолей.
- **Печень и почки:** при фармакотерапии необходимо учитывать сниженную интенсивность метabolизма в печени и ухудшение функции почек.
- **Нервная и гормональная регуляция:** изменения в процессах нервной и гормональной регуляции могут привести к нарушениям сна, замедлению скорости реакции, расстройствам памяти и внимания.
- **Органы чувств и опорно-двигательный аппарат:** ухудшение функции органов чувств, в сочетании с уменьшением мышечной силы и замедлением скорости реакции, приводит к увеличению риска несчастных случаев. Изменения в костной ткани увеличивают хрупкость костей.

41.4. Функциональные нарушения и болезни

Возрастные заболевания

! Процессы старения и развитие хронических заболеваний подвержены значительным индивидуальным колебаниям.

Старение не болезнь. Тем не менее пожилые люди чаще страдают от недугов и болеют, по сравнению с молодыми. Как описано выше, причина заключается в повышенной восприимчивости к заболеваниям вследствие биологического и физиологического изнашивания организма. В старости часто развиваются **хронические заболевания**. В первую очередь это затрагивает **сердечно-сосудистую систему** (артериальная гипертония, коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность), **опорно-двигательный аппарат** (спинальные синдромы, артрозы, ревматические заболевания) и **центральную нервную систему** (болезнь Альцгеймера и другие деменции). Риск возникновения опухолей и метаболических заболеваний (сахарный диабет) в старости увеличивается. Для типичного пожилого пациента характерно развитие нескольких болезней одновременно (**мультиморбидность**). Лечение старых пациентов в настоящее время находится в центре внимания медицины. Люди старше 75 лет примерно в четыре раза чаще страдают от серьезных заболеваний, требующих полного стационарного лечения, по сравнению с людьми среднего возраста (рис. 41.5). Кроме того, средняя продолжительность лечения увеличивается. Эта тенденция в ближайшем будущем будет усиливаться.

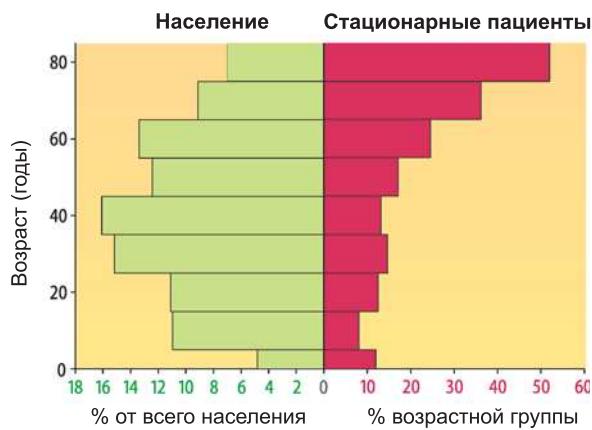


Рис. 41.5. Возрастное увеличение риска возникновения тяжелых заболеваний. Возрастная структура населения (слева, показано зеленым) и доли стационарных пациентов в этой возрастной группе (справа, показано красным) в Германии в 1999 г. (Федеральное статистическое управление, статистика больниц). Число пациентов рассчитывается на основе числа выписок после полного выздоровления

Протекание старения. Однако процесс старения и развитие заболеваний очень **различаются** индивидуально и зависят от многих факторов (наследственности, факторов окружающей среды, образа жизни). Часть населения успешно достигает преклонного возраста, сохраняя при этом хорошие показатели здоровья, а другие преждевременно начинают страдать хроническими заболеваниями и становятся инвалидами. На рис. 41.6 в схематичной форме представлены некоторые процессы старения. Приближение нормального старения к идеальному (график 5 на рисунке) является основной целью современных научных исследований в области биогеронтологии, и их проведение в значительной степени диктуется стремлением разработать профилактические меры, предупреждающие раннее наступление возрастных изменений в организме.

Утрата функций с возрастом

! Утрата функций в старости нередко поддается лечению.

Утрата функций в старости влияет на физическую, психическую и социальную сферы и угрожает самостоятельности пациентов. Как количество заболеваний, так и их тяжесть слабо связаны с функциональными нарушениями. В то же время даже отдельное заболевание (например, инсульт) может привести к значительным потерям функции. От степени выпадения функции зависит потребность в лечении, а от болезни — терапевтические возможности.

Оценка функций. В геронтологии помимо обычной диагностики путем **опроса больных** проводят **функциональные исследования**, основанные на требованиях повседневной жизни (например, тест на память и ориентацию, оценка уверенности походки, скорости ходьбы, силы, ловкости рук, открывания упаковок лекарств и т. д.). Такая оценка функций (комплексная **геронтологическая оценка**) предоставляет важные данные, необходимые для терапии реинтеграции пациента в привычные условия (например, после перенесения инсульта с частичным параличом).

Реабилитация. Если удаётся эффективно использовать функциональные ресурсы организма, пожилых пациентов можно успешно реабилитировать. Тренировка функциональных способностей имеет своей целью добиться максимальной самостоятельности пациента. В старости, даже несмотря на постоянную нетрудоспособность (инвалидность), можно успешно вести полноценную самостоятельную жизнь с высокой степенью удовлетворенности качеством жизни: «Продлить жизнь не на год, а на многие годы!»

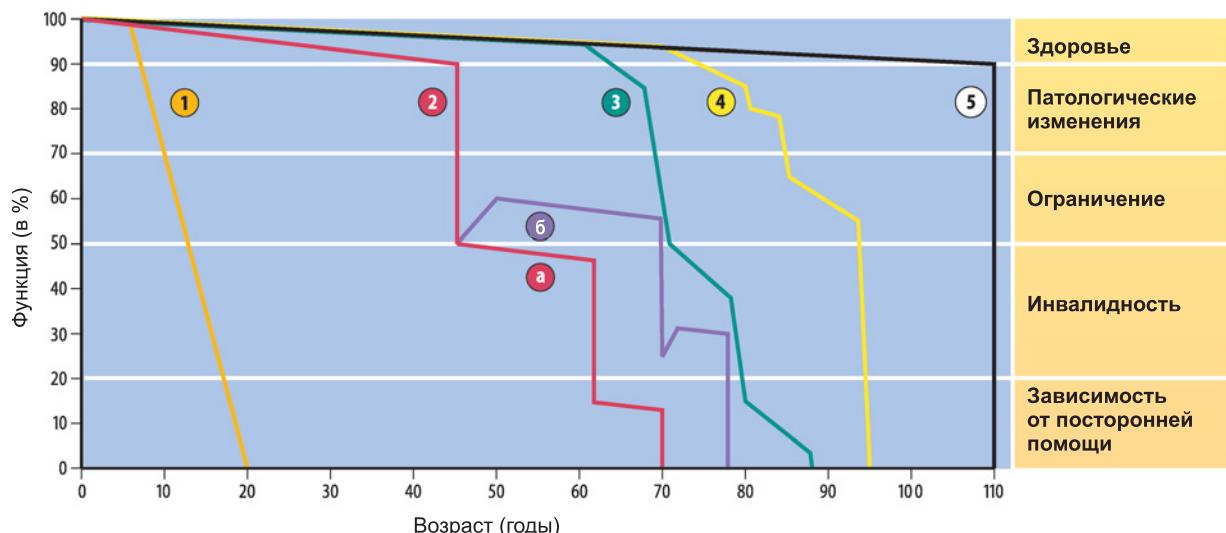


Рис. 41.6. Примеры различных процессов старения. Линия 1: сильно ускоренный процесс старения с 6 лет при прогрерии (преждевременное старение). Линия 2: факторы риска (высокое артериальное давление, высокий уровень холестерина в крови, курение и т. д.) могут способствовать ускоренному старению. После несчастного случая (например, инсульта) за счет терапевтического вмешательства можно достичь улучшения функционального состояния, продления жизни и ее качества (2a → 26). Линия 3: резкое ухудшение функций, типичное, например, для деменции. Следует обратить внимание на длительную fazу инвалидности в повседневной жизни и зависимость от помощи. Линия 4: «нормальное» старение; вплоть до достижения преклонного возраста наблюдаются лишь незначительные функциональные нарушения. Fаза инвалидности и зависимости от посторонней помощи ограничена последними месяцами жизни. Линия 5: идеальное протекание старения

Коротко

Функциональные нарушения и болезни

При наступлении старости спектр возникших в течении жизни хронических заболеваний может быть очень большим. Прежде всего страдают:

- сердечно-сосудистая система (артериальная гипертония, коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность);
- опорно-двигательный аппарат (спинальные синдромы, артрозы, ревматические заболевания);
- центральная нервная система (болезнь Альцгеймера и другие деменции).

Кроме появления этих заболеваний, возрастает риск возникновения злокачественных опухолей и заболеваний, связанных с нарушением метаболизма (сахарный диабет). Для пожилых пациентов характерно одновременное появление нескольких заболеваний (**мультиморбидность**), которые взаимодействуют и из-за потери функций организма угрожают ведению полноценной самостоятельной жизни.

Геронтологические исследования нацелены прежде всего на терминальное сокращение продолжительности этой фазы путем проведения долгосрочной **профилактики**. Главной целью лечения в области гериатрии является восстановление или приобретение пациентом **возможности действовать самостоятельно**.

41.5. Вмешательство в процесс старения

Замедление старения

Снижение калорийности пищи является наиболее эффективным методом замедления старения у большинства видов, включая различных млекопитающих (профилактика старения).

Социально-экономические факторы и профилактика. Даже в развитых странах продолжительность жизни в значительной мере связана с **социально-экономическим статусом**. При этом играют роль различные социально-экономические факторы:

- хорошее медицинское обслуживание, качественное питание с большим содержанием витаминов, фруктов и овощей и здоровый образ жизни способствуют продлению жизни;
- лишний вес и курение являются двумя важнейшими факторами, ограничивающими продолжительность жизни в развитых странах;
- изменение уровня и образа жизни является важным шагом к ее продлению.

Еще одним решающим фактором, который делает долгую здоровую жизнь более вероятной, является **медицинская профилактика**. Она включает процедуры от профилактики кариеса (хорошее

состояние зубов является важным фактором для здорового питания в старости) до онкоскрининга. Наконец, принципиально возможно целенаправленное медицинское вмешательство для снижения скорости развития старения.

Принцип биологического вмешательства.

Процесс старения можно замедлить либо путем замедления жизненных ритмов (принцип гибернации), либо путем препятствования возникновению или улучшения reparации молекулярных повреждений. Очевидно, что первый названный здесь принцип мог бы продлить жизнь, но не улучшить ее качество. Цель биологического вмешательства в процесс старения заключается не в продление жизни *a priori*, а в **улучшении качества жизни** в старости путем замедления процессов старения и сокращения терминальной фазы мультиморбидности. Это принципиально достичко путем минимизации возрастных повреждений.

Однако опыты на различных видах животных и исследования вмешательства в процесс старения человека показали, что прямое вмешательство в механизмы молекулярных повреждений (например, путем введения антиоксидантов) крайне редко положительно влияли на старение. Процессы взаимодействия и адаптации во время старения, очевидно, являются слишком сложными, чтобы на них можно было положительно повлиять с помощью сравнительно простых стратегий. Например, радикалы кислорода участвуют и в физиологических процессах передачи сигнала, поэтому абсолютно успешная защита от них может легко привести к непереносимым побочным эффектам. В отличие от этого, вмешательства в регуляцию метаболизма, способствующие общему повышению стрессоустойчивости, могут быть эффективными для продления жизни. Классическим примером такого вмешательства является ограничение калорий.

Ограничение калорий. Длительное ограничение калорийности пищи на 60–70% от нормального потребления калорий без возникновения дефицитов, т. е. без исключения необходимых компонентов (витамины, аминокислоты, микроэлементы и т. д.), называется ограничением калорий. Такое ограничение воспроизводимо и значительно увеличивает продолжительность жизни настолько различных организмов, как дрожжи, черви и грызуны, на 30–50%. Ограничение калорий сопровождается снижением репродуктивности. Такая пластичность при перераспределении ресурсов между соматическими функциями и репродукцией представляет успешную **адаптацию** к периодам низкой доступности пищи.

Полноценных данных о продолжительности жизни приматов на данный момент нет (эксперименты с макаками-резус проводятся на протяжении 20 лет, в норме продолжительность жизни этих животных составляет 30–40 лет). Однако полученные на сегодняшний день результаты од-

нозначно демонстрируют увеличение «резервов здоровья» (отсроченное появление типичных возрастных заболеваний, например опухолей и заболеваний сердечно-сосудистой системы) и согласуются с эффектом ограничения калорий, замедляющим старение у приматов. Некоторые исследования на людях проводили на относительно небольших группах добровольцев, которых подвергали ограничению калорий (от 6 месяцев до нескольких лет). Эти исследования подтверждают уменьшение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также улучшение когнитивных функций, снижение уровня инсулина и воспалительных медиаторов при таком ограничении.

Реакция на ограничение калорий включает почти все механизмы старения (разд. 41.2). Ограничение калорий снижает периферический уровень инсулина, уменьшает экспрессию TOR и p66Shc, снижает уровень АФК, активирует оборот митохондрий, замедляет укорочение теломер и старение клеток. Как все эти механизмы взаимодействуют друг с другом и какие из них необходимы для реализации эффекта ограничения калорий, пока неясно.

Вмешательства в процесс старения в модельных организмах. Генетическая модификация нематоды *C. elegans* служит наиболее успешным примером вмешательства в процесс старения. Мутации генов, относящихся к сигнальному пути **рецептора инсулина** (*daf-2*, *age-1*, *daf-16*) или к **механизму инактивации генов** (*sir-2*), повышают стрессоустойчивость животных и могут увеличить нормальную продолжительность жизни более чем в два раза. В отличие от этого генетическое или фармакологическое усиление антиоксидантной защиты приводит лишь к умеренному увеличению продолжительности жизни (как правило, на 10–30%). Оптимизация защитных функций в направлении увеличения продолжительности жизни млекопитающих принципиально сложнее, чем у низших организмов. Предположительно, это связано с высокой **пластичностью** жизненных процессов низших организмов (например, стадии личинки и куколки), а также с лучшей адаптацией млекопитающих к определенному уровню свободных радикалов кислорода.

Продление жизни человека? Очевидно, ограничение калорий плохо применимо для замедления старения людей в больших масштабах, хотя различные группы добровольцев были подвергнуты такому частичному ограничению в течение нескольких лет. Участники говорили об улучшении состояния здоровья, улучшении физиологических параметров и хорошем общем состоянии организма. Пока неизвестно, возможно ли на основе некоторых производных сахаров создать эффективное средство, действующее как миметик ограничения калорий (т. е. приводящее к сравнительному продлению жизни без ограничений в питании) для увеличения продолжительности жизни человека.

Можно ли «вылечить» старение?

! Восстановительные вмешательства в процесс старения в настоящее время можно проводить только изолированно, и, вероятно, поэтому они не только не вполне эффективны, но и потенциально опасны; возможность комплексного «лечения старения» не изучена.

Можно ли вылечить старение? До сих пор вмешательство в процесс старения обсуждалось как профилактический подход с целью замедлить накопление повреждений и тем самым отсрочить наступление старости. В настоящее время этот подход уже применяется на практике в опытах на животных, но в значительной степени ограничен: даже сочетание лучших антиоксидантов и эффективного ограничения калорий согласно современным данным не смогло бы увеличить среднюю продолжительность человеческой жизни более чем до 120 лет. В принципе это ограничение можно было бы преодолеть терапевтическими (т. е. восстановительными) средствами вмешательства в процесс старения.

41.2. Парадокс гормона роста: пример антагонистической плейотропии

Результаты краткосрочных исследований. У большинства людей с возрастом значительно и постоянно снижается концентрация ИФР-1 и соматотропина — центральных гормонов, контролирующих метаболизм. Можно найти множество сообщений о стимулировании роста мышц, увеличении активности и кажущемся омолаживающем эффекте восстановления уровня этих гормонов. Эти сообщения основываются на кратковременных исследованиях, проводимых в течение нескольких месяцев.

Результаты долгосрочных исследований. Ряд исследований долгосрочной заместительной гормональной терапии проводили среди женщин в постменопаузе. Был успешно доказан эффект предотвращения остеопороза, однако существует риск для сердечно-сосудистой системы (повышенный риск при наличии эстрогена) и риск развития опухолей (в меньшей степени для рака матки, в большей для рака груди при применении комбинированных препаратов). Высокий риск длительного приема соматотропина зафиксирован у спортсменов (допинг!). Долгосрочные эксперименты на животных выявили совершенно иную картину, нежели обещают в рекламе лекарства «от старости»: повышенный уровень ИФР-1 и соматотропина снижают продолжительность жизни, тогда как сниженный уровень гормонов или частичное угнетение сигнального пути соматотропин-ИФР значительно продлевают жизнь различным видам животных. Объяснение этого, казалось бы, парадокса лежит в концепции **антагонистической плейотропии**: гены, способствующие

высокому уровню адаптации в молодом возрасте, впоследствии проходят эволюционный отбор, если они снижают адаптацию индивида в старости. Высокий уровень ИФР и соматотропина увеличивает физическую активность и способность реализации целей молодыми индивидами, таким образом способствуя сохранению вида, даже если это достигается укороченной продолжительностью жизни отдельных индивидов. Низкий уровень гормонов в старости следует рассматривать как разумную адаптацию.

■■■ На сегодняшний день доступны технологии, которые позволяют вмешиваться в основные молекулярные и клеточные проявления процесса старения: можно найти и уничтожить состарившиеся клетки; потерю клеток можно скомпенсировать лечением стволовыми клетками; агрегаты белков (липофусцин, AGE и т. д.) можно разрушить путем экспрессии бактериальных гидролаз, амандриаз или посредством фагоцитоза; можно нарастить укороченные теломеры с помощью теломеразы; тем или иным способом компенсировать пониженный уровень гормонов и т. д.

Ключевой момент в том, что на все описанные процессы старения (а также, предположительно, и на другие, значение которых мы не знаем или недостаточно хорошо изучили) нужно **воздействовать совместно и координированно**. С биологической точки зрения нельзя ожидать, что изолированное воздействие на отдельный аспект старения (например, гормональная терапия) положительно повлияет на процесс в целом. Напротив, более вероятно, что при такой мере воздействия адаптация системы к определенному уровню старения и повреждений может еще больше нарушиться, что приведет к развитию патологических процессов (разд. 41.2).

Лекарство от старости, которое обещает замедление старения на основе компенсации определенных гормонов или других изменяющихся с возрастом параметров, **не имеет серьезной биологической основы**.

Коротко

Вмешательство в процесс старения

Старение можно замедлить фармакологически или с помощью генной терапии. У млекопитающих это достигается сложнее, чем у простейших организмов, но не является невозможным.

Ограничение калорий, потребляемых с пищей, замедляет старение у всех изученных на сегодняшний день видов. В основе лежит системная адаптация, которая включает в себя множество молекулярных и клеточных механизмов старения. Восстановительная терапия старения в настоящее время не имеет серьезной научной основы. Однако это могло бы стать важным направлением исследований в области биогеронтологии.

Литература

- Barzilai N, Bartke A (2009) Biological approaches to mechanistically understand the healthy life span extension achieved by calorie restriction and modulation of hormones. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64 (2): 187–91
- Cluett C, Melzer M (2009) Human genetic variations: Beacons on the pathways to successful ageing. *Mech Ageing Dev* 130: 553–563
- Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA (2009) The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol* 9 (1): 57–62
- Hulbert AJ, Pamplona R, Buffenstein R, Buttemer WA (2007) Life and death: metabolic rate, membrane com-
- position, and life span of animals. *Physiol Rev*; 87 (4): 1175–213
- Lang F (2010) Molecular determinants of life span. *Pflügers Archiv* 459: 237–343
- Narasimhan SD, Yen K, Tissenbaum HA (2009) Converging pathways in lifespan regulation. *Curr Biol* 19 (15): R657–66
- Shimokawa I, Chiba T, Yamaza H, Komatsu T (2008) Longevity genes: insights from calorie restriction and genetic longevity models. *Mol Cells* 26 (5): 427–35
- Stanfel MN, Shamieh LS, Kaeberlein M, Kennedy BK (2009) The TOR pathway comes of age. *Biochim Biophys Acta* 1790: 1067–74

Приложение

A1 Таблицы

Глава 3. Мембранный и эпителиальный транспорт

Таблица А1. Некоторые транспортеры клеточной мембраны

AS — аминокислоты; Тип — тип транспорта; S — симпорт; A — антиторт; U — унипорт; 2 — вторично активный транспорт; 3 — третично активный транспорт; P — пассивный. Типичная локализация: a — на апикальной мембране эпителия, bl — на базолатеральной мембране эпителия.

Транспортер	Название	Символ гена	Стехиометрия	Тип	Типичная локализация		Нарушенія транспортера
1. Насосы = АТФазы							
Na ⁺ /K ⁺	Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза	ATP1A1	3:2 (:1 АТФ)	A	bl	Все клетки	
Ca ²⁺	Ca ²⁺ -АТФаза	ATP2B1	1 (:1 АТФ)	U	bl	Все клетки	
H ⁺ /K ⁺	H ⁺ /K ⁺ -АТФаза	ATP4*, ATP12A	1:1 (:1 АТФ)	A	a	Желудок, собирательные трубочки, ободочная кишка	
H ⁺	H ⁺ -АТФаза	ATP6V1B1	1 (:1 АТФ)	U	a	Клетки собирательных трубочек типа А	Дистальный почечный канальцевый ацидоз
					bl	Клетки собирательных трубочек типа В	
Белок множественной лекарственной устойчивости	MDR1	ABCB1	1 (:1 АТФ)	U	a	Например, печень, почки, кишечник	↑ в некоторых опухолях
2. Симпорты и антиторты							
Na ⁺ /H ⁺	NHE1	SLC9A1	1:1	A, 2	bl	Почки, кишечник и др.	
	NHE3	SLC9A3			a	Проксимальные канальцы, петля Генле, кишечник	
Na ⁺ ,K ⁺ ,Cl ⁻	NKCC1	SLC12A2	1:1:2	S, 2	bl	Все железистые эпителии	
	NKCC2	SLC12A1			a	Толстая часть восходящего колена петли Генле	Синдром Барттера тип 1 ¹

Продолжение табл. A1

Транспортер	Название	Символ гена	Стехиометрия	Тип	Типичная локализация	Нарушения транспортера
$\text{Na}^+, \text{HCO}_3^-$	NBC1	SLC4A4	1:3 1:2	S, 3 S, 2	bl Проксимальные канальцы, поджелудочная железа, печень, кишечник	Проксимальный почечный канальцевый ацидоз
Na^+, Cl^-	NCC	SLC12A3	1:1	S, 2	a Дистальные канальцы	Синдром Гительмана ²
K^+, Cl^-	KCC1	SLC12A4	1:1	S, 2	bl Почки, кишечник	
$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$	NCX3	SLC8A3	3:1	A, 2 a, bl	Все (эпителиальные) клетки	
$\text{Na}^+, \text{PO}_4^{3-}$	NaPi-IIa, -IIb	SLC34A2	3:1	S, 2	a -IIa: проксимальные канальцы -IIb: тонкий кишечник	Гипофосфатемия
$\text{Na}^+, \text{SO}_4^{2-}$	NaSi-1	SLC13A1	3:1	S, 2	a Проксимальные канальцы, тонкий кишечник	
$\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$	AE2	SLC4A2	1:1	A, 3 bl	Собирательные трубочки, ободочная кишка, добавочные клетки желудка Проксимальные канальцы, париетальные клетки желудка	
$\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$	AE1	SLC4A1	1:1	A, 3 bl	Клетки собирательных трубочек типа А, эритроциты	Дистальный почечный канальцевый ацидоз
$\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$	DRA	SLC26A3	1:1	A, 3 a	Подвздошная кишка, ободочная кишка, поджелудочная железа	Врожденная хлоридная диарея
H^+ /органические катионы (TEA)	OCT1	SLC22A1	1:1	A, 3 a	Проксимальные канальцы (прямая часть)	
Дикарбоксила-ты/органические анионы (PAH)	OAT1	SLC22A6	1:1	A, 3 bl	Проксимальные канальцы (прямая часть)	
SO_4^{2-} /анионы	SAT-1	SLC26A1	1:1	A, 3 bl	Проксимальные канальцы	
Na^+ , дикарбокси-латы	NaDC-3	SLC13A3	3:1	S, 2 a, bl	Проксимальные канальцы, тонкий кишечник	
Na^+ , желчные кислоты	ASBT	SLC10A2	1:1	S, 2 bl	Подвздошная кишка, проксимальные канальцы Печень	Первичная мальабсорбция желчных кислот
	NTCP	SLC10A1				
Na^+, I^-	NIS	SLC5A5	2:1	S, 2 bl	Фолликулы щитовидной железы, эпителий молочных желез	Врожденный гипотиреоз
I^-/Cl^-	Пендрин	SLC26A4	1:1	A, 3 a	Фолликулы щитовидной железы, внутреннее ухо	Синдром Пендреда ³
Na^+ , глюкоза или галактоза	SGLT1	SLC5A1	2:1	S, 2 a	Конечная часть проксимальных канальцев, тонкий кишечник	Мальабсорбция глюкозы/галактозы = почечная глюкозурия
Na^+ , кислые аминокислоты	EAAT1	SLC1A3	1:1	S, 2 a	Проксимальные канальцы, тонкий кишечник, глия	
	EAAT2	SLC1A2				
	EAAT3	SLC1A1				
Na^+ , нейтральные аминокислоты	γ^+ LAT1	SLC7A7	1:1	S, 2 a	Проксимальные канальцы, тонкий кишечник	Лизинурическая не-переносимость белка
Na^+ , основные аминокислоты	CAT-1	SLC7A1	1:1	S, 2 a	Проксимальные канальцы, тонкий кишечник	
Нейтральные AS/цистин, двухосновные AS	RBAT	SLC3A1	1:1	A, 3 a	Проксимальные канальцы, тонкий кишечник	Цистинурия типа 1
H^+ , ди- и трипептиды	PepT1	SLC15A1	1:1	S, 3 a	Проксимальные канальцы S1, тонкий кишечник	
	PepT2	SLC15A2			Проксимальные канальцы S2-S3	

Продолжение табл. А1

Транспортер	Название	Символ гена	Стехиометрия	Тип	Типичная локализация	Нарушения транспортера	
3. Унипорты = простой транспортер							
Глюкоза	GLUT1	SLC2A1	U, P	bl	Эритроциты, ЦНС, bl начальной части проксимальных канальцев	Синдром дефицита транспортера глюкозы ⁴ (↓ при сахарном диабете)	
	GLUT4	SLC2A4			Скелетные мышцы, сердце, жировая ткань		
Глюкоза, галактоза, фруктоза	GLUT2	SLC2A2	U, P	bl	Проксимальные канальцы, тонкий кишечник, поджелудочная железа		
Фруктоза (не глюкоза)	GLUT5	SLC2A5	U, P	a	Тонкий кишечник, проксимальные канальцы	Мальабсорбция фруктозы	
Мочевина	UT1= UT-B	SLC14A1	U, P	a	Медуллярные собираательные трубочки, <i>vasa recta</i> , эритроциты, тонкая часть восходящего колена петли Генле		
	UT2= UT-A	SLC14A2					
4. Каналы с транспортной функцией (каналы с преимущественно сигнальной функцией; табл. А3)							
Na ⁺	ENaC	SCNN1	a	Дистальные канальцы, дистальная часть ободочной кишки, легкие		↑ Синдром Лиддла ⁵ , ↓ псевдогипоальдостеронизм	
K ⁺	ROMK1= Kir1.1	KCNJ1	a, bl	Многие эпителии, внутреннее ухо		Синдром Барттера тип 2 ¹	
	Kir4.1	KCNJ10	a				
K ⁺	IsK	KCNE1/ KCNQ1	bl	Почки, железистые эпителии, внутреннее ухо, сердце		Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена ⁶ , врожденный синдром удлиненного интервала QT ¹	
Ca ²⁺	ECaC1= CaT2	TRPV5	a	Дистальные канальцы		Гиперкальциурия	
	ECaC2= CaT1	TRPV6	a	Кишечник			
Cl ⁻	CFTR	CFTR	a	Почки, железистые эпителии		Муковисцидоз-кистозный фиброз ⁷	
	ClC-Ka	CLCNKA	a, bl	Реабсорбирующий эпителий, например в петле Генле			
	ClC-Kb	CLCNKB	bl	Толстая часть восходящего колена петли Генле		Синдром Барттера, тип 3 ¹	
Cl ⁻	ClC-5	CLCN5	a	Собирательные трубочки			
H ₂ O	Аквапорин*	AQP-*	a, bl	Почти все клетки			
	Аквапорин-2	AQP-2	a	Только собирательные трубочки		Почечный несахарный диабет ⁹	
5. Каналы, образующие межклеточные контакты							
Щелевые контакты: растворенные соединения <1 кДа	Коннексины (Cx*)	GJA*, GJB*	Все неподвижные клетки		Болезнь Шарко-Мари-Тута ¹⁰		
Плотные контакты: катионы и вода	Клаудин-2	CLDN2	Вкусовой эпителий				
Плотные контакты: анионы	Клаудин-10a	CLDN10a	Проксимальные канальцы почек				
Плотные контакты: катионы	Клаудин-10b	CLDN10b	Многие эпителии				

Окончание табл. A1

Транспортер	Название	Символ гена	Стехиометрия	Тип	Типичная локализация	Нарушения транспортера
Плотные контакты: одно- и двухзарядные катионы	Клаудин-16 =Парацеллин-1	CLDN16			Толстая часть восходящего колена петли Генле, начальная часть дистальных канальцев	Семейная гипомагниемия

Примечание: во многих работах было показано, что транспорт Mg^{2+} и Ca^{2+} контролируется CLDN16, только не напрямую. CLDN16 способен так же хорошо (точнее, плохо) пропускать ионы натрия.

Обозначения:

- # Homo sapiens Official Gene Symbol and Name (HGNC, HUGO Gene Nomenclature Committee, www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature);
- * — номер изоформы пропущен;
- 1 — артериальное давление в норме, гипокалиемия, рвота, полиурия, дегидратация, нарушение развития;
- 2 — симптомы как при синдроме Барттера (см. 1), проявляются легче;
- 3 — нейросенсорная тугоухость, зоб;
- 4 — умственная отсталость, судорожные припадки;
- 5 — задержка Na^+ , гипертония, гипокалиемия, метаболический алкалоз (разд. 29);
- 6 — глухота, аритмия, обмороки;
- 7 — сгустки секрета в легких, поджелудочной железе, кишечнике, на коже;
- 8 — рахит, камни в почках;
- 9 — сильный диурез (разд. 29);
- 10 — демиелинизация периферических нервов из-за дефекта CX32

Глава 4. Основы возбудимости клеток

Таблица А2. Катионные каналы

Название (IUPHAR)	Экспрессия	Физиологические функции	Болезни	Механизм патологии
K _v 1.1	Головной мозг	Реполяризация в ходе потенциала действия (ПД)	Эпизодическая атаксия I типа	↓K _v -ток→↑ секреция ГАМК в клетках Пуркинье мозжечка. В результате: мозжечковая атаксия (вызванная стрессом)
K _v 1.4	Головной мозг (пресинапсы). Канал типа A	Реполяризация в ходе ПД, регуляция синаптической передачи		
K _v 3.1–4	Головной мозг. Скелетные мышцы	Быстрая реполяризация в ходе ПД в нейронах с высокочастотными залпами		
K _v 4.1–3	Головной мозг (аксоны); Каналы типа A	Реполяризация в ходе ПД, регуляция распространения ПД по аксону		
K _v 7.1 (раньше: KCNQ1; часто связан с KCNE1)	Сердце, внутреннее ухо (<i>stria vascularis</i>)	Медленная реполяризация в ходе сердечного ПД, секреция K ⁺ в эндолимфе	Врожденный синдром удлиненного интервала QT, нейросенсорная тугоухость (синдром Джервелла–Ланге–Нильсена; дефект KCNQ1 или KCNE1)	↓амплитуды KCNQ-тока. В результате: (а) удлинение сердечного ПД с опасностью возникновения тахикардической аритмии; (б) нарушение эндокохлеарного потенциала→глухота
K _v 7.2–3	Головной мозг	Потенциал покоя, контроль нейрональной возбудимости путем регуляции KCNQ2/3-каналов через мускариновые рецепторы (M-ток)	Неонатальная эпилепсия	↓амплитуды KCNQ-тока→менее негативный потенциал покоя, гипервозбудимость многих центральных нейронов
K _v 7.4	Внутреннее ухо (волосяные клетки). Слуховые пути	Потенциал покоя и быстрая реполяризация	Тугоухость	↓амплитуды KCNQ-тока→менее негативный потенциал покоя, дисфункция волосяных клеток→потеря слуха
K _v 11.1 (раньше: HERG)	Сердце	Реполяризация в ходе сердечного ПД (во время деактивации каналов)	Врожденный синдром удлиненного интервала QT	Уменьшение HERG-тока→удлинение сердечного ПД с опасностью возникновения тахикардической аритмии

Продолжение табл. А2

Название (IUPHAR)	Экспрессия	Физиологические функции	Болезни	Механизм патологии
K _{Ca} 1.1 (ранее: BK _{Ca})	Головной мозг, гладкие мышцы, внутреннее ухо (волосковые клетки)	Быстрая деполяризация в ходе ПД, быстрая постгиперполяризация, сопряженная с изменением внутриклеточного уровня Ca ²⁺ и мембранных потенциала. Регулирует: тонус гладких мышц, частоту разрядов нейронов, высвобождение медиаторов из нейронов и нейрональную возбудимость		
K _{Ca} 2.1–3 (также: SK _{Ca})	Головной мозг, эпителий, клетки крови (лимфоциты, лейкоциты), скелетные мышцы	Постгиперполяризация в нейронах ЦНС, сопряженная с изменением внутриклеточной концентрации Ca ²⁺ и мембранных потенциала; регуляция частоты разрядов нейронов и нейрональной возбудимости		
HCN (1–4)	Головной мозг, сердце	Пейсмекер в нейронах и клетках проводящей системы сердца (прежде всего синусного узла); обеспечивает ритмическую активность перечисленных клеток		
CNG (1–4)	Сетчатка, обонятельный эпителий	Деполяризация фоторецепторов сетчатки и обонятельных клеток	Пигментный ретинит (CNG1)	Дефект фототрансдукции с медленно прогрессирующей дегенерацией клеток (механизм неизвестен)
TRPV1	Головной мозг, спинной мозг	Деполяризация нейронов и рецепторных клеток, активируются капсаицином и температурой; важная роль в обеспечении болевой чувствительности		
K _{2P} (также двухпоровые калиевые каналы)	Головной мозг, почки, легкие	Потенциал покоя		
K _{ir} 1	Почки, поджелудочная железа (островковые клетки)	Потенциал покоя, секреция K ⁺ в ответ на изменение pH	Антенинагенный синдром Барттера	Уменьшение или прекращение K _{ir} 1-тока из-за изменения pH или уменьшения электропроводности; → потеря NaCl, гипокалиемия, алкалоз, полиурия
K _{ir} 2	Головной мозг, сердце, скелетные мышцы	Потенциал покоя, определение порога возбуждения	Синдром Андерсена (K _{ir} 2.1)	Уменьшение или прекращение K _{ir} 2.1-тока; → аритмия, преродический паралич скелетных мышц, дизморфии (синдактилия, гипертelorизм)
K _{ir} 3	Головной мозг, сердце	Потенциал покоя под управлением рецепторов, сопряженных с G-белками; парасимпатическая регуляция		
K _{ir} 6 (связанные с рецепторами сульфонилмочевины, SUR), K _{ATP}	Головной мозг, поджелудочная железа (островковые клетки)	Потенциал покоя в зависимости от внутриклеточного уровня АТФ	Персистирующая гиперинсулинемическая гипокалиемия (дефект в K _{ir} 6.2 или SUR)	Уменьшение или прекращение K _{ATP} -тока → деполяризация панкреатических В-клеток и массовый выброс инсулина
Ca _v 1.1–3	Скелетные мышцы, сердце, головной мозг (мембранны)	Электромеханическое сопряжение в поперечно-полосатой мускулатуре (непосредственная или Ca ²⁺ -опосредованная активация рианодиновых рецепторов саркоплазматического ретикулума)	Злокачественная гипертермия (другие дефекты: рианодиновые рецепторы I)	↑Высвобождение Ca ²⁺ после приема определенных местных анестетиков (возможно при увеличении поступления Ca ²⁺); → повышение температуры тела на 1° в 5 мин
Ca _v 2.1–3	Головной мозг (пресинапсы)	Высвобождение медиатора (входящий ток триггерного Ca ²⁺)	Гипокалиемический периодический паралич	Механизм неизвестен
				Механизм неизвестен

Окончание табл. А2

Название (IUPHAR)	Экспрессия	Физиологические функции	Болезни	Механизм патологии
Ca _v 3.1–3	Сердце, головной мозг, гладкие мышцы	Фаза деполяризации ПД (начальная фаза и/или передний фронт), участие в генерации ритма в синусном узле и нейронах		
Na _v 1.1	Головной мозг	Фаза деполяризации ПД	Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами	Замедленная инактивация каналов приводит к пролонгированному или постоянному входу Na ⁺ → гипервозбудимость нейронов ЦНС
Na _v 1.4	Скелетные мышцы	Фаза деполяризации ПД	Гипер- и гипокалиемический периодический паралич, парамиотония	Неполная активация каналов приводит к постоянному входу Na ⁺ → гипервозбудимость (повышение потенциала покоя) или паралич (отсутствие реактивации после ПД)
Na _v 1.5	Сердце	Фаза деполяризации ПД	Врожденный синдром удлиненного интервала QT, фибрилляция желудочков	Пролонгированная или неполная активация каналов → удлинение сердечного ПД с опасностью возникновения тахикардической аритмии
Na _v 1.7	Периферические нервы, спинной мозг	Фаза деполяризации и распространение ПД		↓Болевой чувствительности

Таблица А3. Анионные каналы

Название	Экспрессия	Физиологические функции	Болезни	Механизм патологии
Потенциалзависимые анионные каналы и транспортеры				
ClC-1	Сарколемма	Регуляция мышечной возбудимости	Врожденная миотония	Сниженная хлорная проводимость увеличивает постоянную длину мышечного волокна и деполяризует его мембрану; в результате происходит генерация ПД в отсутствие синаптической активности
ClC-2	Плазматическая мембра на почти всех клеток	Различные роли в эпителиальном транспорте и в регуляции внутриклеточной концентрации хлора	Определенные формы идиопатической эпилепсии	ClC-2 играет важную роль в установлении низкой внутриклеточной концентрации [Cl ⁻] и, таким образом, E _{Cl} сдвигает потенциал покоя нейронов в отрицательную сторону; снижение числа функционирующих ClC-2 каналов → ослабление тормозных постсинаптических потенциалов и нарушение баланса между возбуждающим и тормозящим действием
ClC-3	Внутриклеточные мембранные компартменты различных органов	Закисление синаптических везикул в ЦНС		
ClC-4	ЦНС, сердце, мышцы, эпителии	Неизвестны		
ClC-5	Внутриклеточные мембранные компартменты почек	Закисление эндосомальных везикул в проксимальных канальцах	Синдром Дента	Сниженная хлорная проводимость эндосомальных везикул → нарушение уровня pH, уменьшение эндоцитоза белков и прекращение реабсорбции кальция и фосфатов в проксимальных канальцах; в результате — протеинурия, гиперкальциурия и мочекаменная болезнь

Окончание табл. А3

Название	Экспрессия	Физиологические функции	Болезни	Механизм патологии
ClC-6	Повсеместно	Неизвестны		
ClC-7	Повсеместно	Закисление резорбционных лакун остеокластов	Инфантильный злокачественный остеопетроз	Нарушение функции остеокластов → массивный рост костей, нарушение роста в длину, высокая ломкость костей, анемия из-за замещения kostью кроветворных клеток в костном мозге
ClC-Ka	Апикальная и базолатеральная мембранные клеток тонкого сегмента петли Генле	Трансэпителиальный ток хлора		
ClC-Kb	Базолатеральная мембрана клеток восходящего колена петли Генле	Утечка хлора из петли Генле	Синдром Барттера	См. 3.3
Трансмембранный регулятор муковисцидоза (CFTR)	В апикальной мемbrane железистых эпителиев	Необходим для секреции NaCl и воды в потовых железах, поджелудочной железе, легких	Кистозный фиброз (муковисцидоз)	См. 3.1
Объемактивируемые хлорные каналы				
(еще не клонированы)	Повсеместно	Активируются в гипотонической среде, изменяющей объем клетки		
Кальцийактивируемые хлорные каналы				
ANO1-10	Эндотелий, нейроны, обонятельный эпителий, фоторецепторы	Кальцийзависимая деполяризация или деполяризация клеток		

Глава 21. Гормоны

Таблица А4. Место синтеза, стимулы к секреции и эффекты гормонов

Гормон (сионим)	Место синтеза	Важнейшие стимуляторы (+) и ингибиторы (-) секреции	Важнейшие эффекты (+ стимуляция, - подавление)*
Гн-РГ (гонадотропин-рилизинг-гормон)	Гипоталамус	± Эстрогены – Прогестины; тестостерон	+ Секреция ЛГ, ФСГ и пролактина
ПРФ (пролактин-рилизинг-фактор)	Гипоталамус	+ Прикосновение к соскам	+ Секреция пролактина
ПИФ (пролактингибуриющий фактор)	Гипоталамус	– Прикосновение к соскам	- Секреция пролактина
АКТГ-РГ (КРГ, кортикотропин-рилизинг-гормон)	Гипоталамус	+ Стресс	+ Секреция АКТГ (кортикотропина)
ТРГ (тиролиберин, ТТГ-рилизинг-гормон)	Гипоталамус	– T ₃ , T ₄	+ Секреция ТТГ (тиреотропного гормона) и пролактина
СТГ-РГ (соматолиберин, СТГ-рилизинг-гормон)	Гипоталамус	+ Аминокислоты; гипогликемия; NREM-сон; стресс	+ Секреция СТГ (соматотропина)
Соматостатин	Гипоталамус и остальные отделы ЦНС; поджелудочная железа, кишечник	– Аминокислоты; гипогликемия; NREM-сон; стресс	- Секреция соматотропина, ТТГ, АКТГ, инсулина, глюкагона, ВИП, гастрин, холецистокинина, ренина; экзокринная секреция в желудке и поджелудочной железе; перистальтика кишечника; агрегация тромбоцитов

Продолжение табл. А4

Гормон (синоним)	Место синтеза	Важнейшие стимуляторы (+) и ингибиторы (-) секреции	Важнейшие эффекты (+ стимуляция, – подавление)*
Окситоцин	Гипоталамус	+ Прикосновение к соскам; расширение шейки матки	+ Сокращение матки; лактация; симпания
АДГ (антидиуретический гормон, вазопрессин)	Гипоталамус	+ Уменьшение объема клеток; стресс; ангиотензин II. – Растижение предсердий	+ Реабсорбция воды в почках; секреция АКТГ; вазоконстрикция
ФСГ (фолликулостимулирующий гормон)	Гипофиз	+ Гн-РГ. – Ингибин	+♂ Спермогенез. +♀ Созревание фолликулов и синтез эстрadiола
ЛГ (лютеинизирующий гормон)	Гипофиз	+ Гн-РГ. – Ингибин	+♂ Синтез тестостерона в семенниках. +♀ Разрыв фолликулов и образование желтого тела; синтез прогестерона
АКТГ (адренокортикотропный гормон, кортикотропин)	Гипофиз	+ АКТГ-РГ	+ Секреция кортикоидов (прежде всего кортизола); распределение пигмента (липолиз, секреция инсулина)
ТТГ (тиреотропный гормон, тиротропин)	Гипофиз	+ ТРГ, норадреналин	+ Синтез и секреция тиреоидных гормонов; рост щитовидной железы
Пролактин	Гипофиз	+ ТРГ; эндорфины; ВИП. – Дофамин	+ Лактогенез; галактопозз; лактация и ее поддержание; (рост молочных желез). – Секреция Гн-РГ
МСГ (меланоцитстимулирующий гормон, меланотропин)	Гипофиз	+ АКТГ-РГ	+ Распределение пигмента
Липотропин (липотропный гормон, β -, γ -липотропин)	Гипофиз	+ Стресс	+ Липолиз (см. также эндорфины)
Соматотропный гормон (гормон роста, соматотропин, СТГ)	Гипофиз	+ СТГ-РГ. – Соматостатин	+ Синтез ИФР (инсулиноподобного фактора роста, соматомедина) прежде всего в печени; синтез белков; липолиз; реабсорбция электролитов в почках; эритропозз; рост. – Захват глюкозы клетками; гликолиз; глюконеогенез из аминокислот
Мелатонин	Эпифиз	– Свет (сетчатка)	+ Сокращение меланофоров; МСГ-антагонист; биологические ритмы
Эстрогены, например эстрадиол-17 β	Яичники; плацента	+ ФСГ	+ Образование половых органов и половых признаков; рост слизистой матки и молочных желез; свертывание крови; тромбозы; синтез белков; реабсорбция электролитов; набухание соединительных тканей и слизистых; образование и созревание соединительной ткани и костей. – Липолиз в жировой ткани; вязкость слизистой шейки матки
Прогестины, например, прогестерон	Яичники; плацента	+ ЛГ	+ Релаксация матки; созревание слизистой матки (фаза секреции) и альвеол молочных желез; вязкость слизистой шейки матки; повышение температуры; гипервентиляция. – Чувствительность почек к альдостерону; чувствительность жировой ткани к инсулину
Андрогены, например тестостерон	Кора надпочечников; семенники	+ ЛГ	+ Спермогенез; образование половых органов и половых признаков; либидо; синтез белков; реабсорбция электролитов в почках; образование и созревание соединительной ткани, мышц, костей; гематопоэз
Ингибин	Яичники, семенники	+ ФСГ	– Секреция ФСГ; дифференцировка эритроцитов
АМГ (антимоллеров гормон)	Семенники	+ ФСГ	– Развитие влагалища, матки
Глюкокортикоиды	Кора надпочечников	+ АКТГ-РГ	+ Глюконеогенез из аминокислот и глицерина; разрушение белков в соединительной и мышечной тканях; синтез белков в печени; липолиз; образование нейтрофилов, (эритроцитов); секреция HCl в желудке; гликолиз; образование лимфоцитов, эозинофилов; синтез простагландинов; деление клеток

Продолжение табл. А4

Гормон (сионим)	Место синтеза	Важнейшие стимуляторы (+) и ингибиторы (-) секреции	Важнейшие эффекты (+ стимуляция, - подавление)*
Минералокортикоиды, например альдостерон	Кора надпочечников	+ Ангиотензин II; K ⁺ ; (АКТГ)	+ Реабсорбция натрия в дистальных канальцах нефрона; кишечнике, потовых и слюнных железах; секреция K ⁺ , Mg ²⁺ , H ⁺
Инсулин	Поджелудочная железа	+ Глюкоза; аминокислоты; гастрин; секретин. - Соматостатин	+ Захват клетками (прежде всего жировой ткани и скелетных мышц) жирных кислот, аминокислот, глюкозы, калия, магния, фосфатов; гликолиз; синтез триацилглицеридов, белков, гликогена; клеточное деление. - Глюконеогенез; кетогенез; липолиз; разрушение белков
Глюагон	Поджелудочная железа	+ Гипогликемия; аминокислоты; секретин. - Соматостатин	+ Гликогенолиз; глюконеогенез; протеолиз; липолиз; кетогенез. - Перистальтика кишечника
ИФР (инсулиноподобный фактор роста, соматомедин)	В первую очередь печень	+ СТГ	+ Синтез коллагена и хондроитинсульфата; образование костей; эффекты инсулина (см. ниже); рост; деление клеток
Клото	В первую очередь почки		+ Реабсорбция Ca ²⁺ в почках. - Реабсорбция фосфата в почках; эффекты инсулина и ИФР1; старение
Лептин	Адипоциты	+ Ожирение; адреналин (β); интерлейкин 1	+ Энергетические затраты; натрийурез. - Голод; эффекты инсулина
Тиреоидные гормоны, например тироксин, три-йодтиронин	Щитовидная железа	+ ТТГ	+ Синтез ферментов и основной обмен веществ; физическое и умственное развитие; липолиз; гликолиз; глюконеогенез; разрушение холестерина; ЧСС; перистальтика кишечника
Кальцитонин	Щитовидная железа	+ Гиперкальциемия	- Реабсорбция фосфата в почках; остеолиз. + Минерализация кости, образование кальцитриола
Паратгормон	Паращитовидные железы	+ Гипокальциемия	+ Реабсорбция кальция в почках; остеолиз; образование кальцитриола. - Реабсорбция фосфата и бикарбоната в почках
Кальцитриол (1,25(OH) ₂ D ₃)	Почки, плацента, макрофаги	+ Паратгормон; недостаток фосфатов; гипокальциемия	+ Созревание костей; почечная и энтеральная реабсорбция кальция и фосфатов; иммуносупрессия
Атриальный натрийуретический пептид (АНП)	Сердце	+ Растижение предсердий	+ Натрийурез; клубочковая фильтрация; вазодилатация
Уабаин	Надпочечники	+ Избыток Na ⁺	+ Сила сокращений сердца; натрийурез
Эритропоэтин	Прежде всего в почках	+ Гипоксия	+ Эритропоэз
Ангиотензин II, III	Многие органы	+ Ренин	+ Секреция альдостерона, АДГ; жажда; вазоконстрикция; фиброз
Простагландин PGE ₂	Многие органы	Тканеспецифичны, например: + Воспаление; ишемия; повреждение клеток - Глюокортикоиды	+ Проницаемость сосудов; вазодилатация; бронходилатация; сокращение сосудов легких, кишечника, матки при беременности; клубочковая фильтрация; натрийурез; калийурез; жар; боль; остеолиз; секреция АКТГ, гормонов коры надпочечников, СТГ, пролактина, гонадотропинов, глюкагона, ренина, эритропоэтина. - Секреция HCl в желудке; эффекты АДГ; секреция инсулина; липолиз; закрывание Боталловых протоков; клеточный иммунный ответ
PGF _{2a}			+ Сокращение бронхов, матки, кишечника; вазоконстрикция (например, в коже); вазодилатация (например, в мышцах); секреция АКТГ, СТГ, пролактина
Простациклин PGI ₂			+ Вазодилатация; секреция ренина; натрийурез; бронходилатация; остеолиз; боль; жар. - Агрегация тромбоцитов; секреция желудочного сока
Тромбоксан TxA ₂			+ Агрегация тромбоцитов; секреция ренина; сокращение сосудов, кишечника, бронхов

Окончание табл. А4

Гормон (синоним)	Место синтеза	Важнейшие стимуляторы (+) и ингибиторы (-) секреции	Важнейшие эффекты (+ стимуляция, – подавление)*
Лейкотриены	Лейкоциты; макрофаги	+ Воспаление	+ Сокращение бронхов, кишечника, сосудов; проницаемость сосудов; хемотаксис; адгезия; секреция гистамина, инсулина, простагландинов, лизосомальных ферментов
Кинины (брадикинин)	Многие органы	+ Воспаление; активация свертывания крови	+ Вазодилатация; проницаемость капилляров; сила сердечных сокращений; ЧСС; бронхоспазм; боль; секреция катехоламинов, простагландинов; закрывание Боталлова протока
Серотонин	Многие органы	Тканеспецифичны, например + активация тромбоцитов	+ Сокращение мышц бронхов и кишечника; вазоконстрикция, прежде всего сосудов почек и легких; проницаемость капилляров; высвобождение гистамина; адреналин
Гистамин	Тучные клетки; лейкоциты	+ комплекс антиген–антитело (IgE)	+ Вазодилатация; проницаемость капилляров; сокращение бронхов, кишечника, матки, крупных сосудов; боль; зуд; секреция желудочного сока; сила сердечных сокращений; секреция катехоламинов
Аденозин	Многие органы	+ Недостаток энергии	+ Вазодилатация (сердце, головной мозг); вазоконстрикция (почки). – Расщепление жиров; секреция норадреналина
Эндорфины	ЦНС; желудок; кишечник	+ Стресс	+ Подавление боли; расслабление; эйфория; секреция пролактина. – Дыхание; ЧСС; кровяное давление; перистальтика кишечника

* В скобках менее сильные стимуляторы или эффекты.

Глава 23. Кровь

Таблица А5. Гемопоэтические факторы роста (гемопоэтины) и иммуномодулирующие пептиды (цитокины)

Название	Источник	Действие
Гемопоэтины (колониестимулирующие факторы; КСФ, CSF)		
Интерлейкин 3 (IL-3)	T-хелперы, натуральные киллеры	Рост гемопоэтических стволовых клеток
Фактор роста стволовых клеток (КСФ, SCF)	Фибробласти	Рост гемопоэтических стволовых клеток, предшественников мегакариоцитов и тучных клеток
Эритропоэтин (Еро)	Перитубулярные клетки почек, паренхиматозные клетки печени	Рост предшественников эритроцитов (BFU-E, CFU-E)
Тромбопоэтин (Тро)	Печень, почки, костный мозг	Рост мегакариоцитов и их предшественников
Гранулоцитарный-моноцитарный-КСФ (ГМ-КСФ)	T-хелперы, мононуклеарные фагоциты, фибробласти, клетки эндотелия	Рост предшественников гранулоцитов и моноцитов
Гранулоцитарный-КСФ (Г-КСФ)	Мононуклеарные фагоциты, фибробласти, клетки эндотелия	Рост предшественников нейтрофильных гранулоцитов
Моноцитарный-КСФ (М-КСФ)	Мононуклеарные фагоциты, фибробласти, клетки эндотелия	Рост предшественников моноцитов; активация мононуклеарных фагоцитов
Иммуномодулирующие интерлейкины (IL, IL) (IL-3; см. выше)		
IL-1 (2 изоформы -α, -β)	Повсеместно, все мононуклеарные фагоциты	Воспаление, жар; активация лимфоцитов; усиление синтеза ГМ-КСФ, Г-КСФ, IL-6 и простагландинов E ₂
IL-2	T-хелперы	Рост и активация лимфоцитов и натуральных киллеров; увеличение синтеза IL-1 и интерферонов
IL-4	T-лимфоциты, мононуклеарные фагоциты, тучные клетки	Рост и активация лимфоцитов; синтез иммуноглобулинов (IgG, IgE)

Окончание табл. А5

IL-5	Т-хелперы, мононуклеарные фагоциты, тучные клетки	Активация лимфоцитов; синтез иммуноглобулинов (IgA, IgM); рост предшественников эозинофильных гранулоцитов
IL-6	Мононуклеарные фагоциты, фибробласты, клетки эндотелия	Воспаление, жар; синтез белков острой фазы; активация лимфоцитов; синтез иммуноглобулинов; рост мегакариоцитов
IL-7	Мононуклеарные фагоциты, фибробласты, клетки эндотелия	Рост предшественников В- и Т-клеток
IL-8	Т-хелперы, мононуклеарные фагоциты, фибробласты, клетки эндотелия	Хемотаксис, активация нейтрофильных гранулоцитов
IL-11	Костный мозг (строма)	Рост мегакариоцитов и предшественников моноцитов
Факторы некроза опухолей (ФНО, TNF)		
ФНО- α (TNF- α)	Мононуклеарные фагоциты, Т-хелперы	Воспаление, цитолиз (в том числе отмирание опухолевых клеток); активация мононуклеарных фагоцитов; синтез ГМ-КСФ, Г-КСФ, IL-1, IL-6 и простаглантина E ₂
ФНО- β (TNF- β)	Т-хелперы	
Интерфероны (ИФН, IFN)		
ИФН- α (IFN- α)	Лейкоциты; фибробласты	Цитолиз, подавление пролиферации
ИФН- β (IFN- β)	Лейкоциты; фибробласты	Цитолиз (прежде всего инфицированных вирусом клеток)
ИФН- γ (IFN- γ)	Т-хелперы, натуральные киллеры	Активация макрофагов и В-лимфоцитов; цитолиз, подавление пролиферации

Химическая структура: пептиды из 100–350 аминокислот, преимущественно гликозилированные (исключение – TNF- α и JFN- α).

Фармакология: многие из факторов, созданных при помощи генной инженерии (рекомбинантные), используют в качестве лекарств для стимуляции кроветворения (например, Еро и Г-КСФ).

Перспективы: существует гораздо больше цитокинов, чьи функции оказывают влияние на кровь. Новые открытые цитокины будут считаться интерлейкинами, их число может быть неограниченным.

Таблица А6. Факторы свертывания крови

Фактор (сионим)	Место	ММ (кДа)	С _{плазма} (мкМ/л)	Свойства, функция	Синдром при дефиците	
					Название	Причины
I Фибриноген	Печень	340	8,8	Растворимый белок, превращается в фибрин	Афибриногенемия, дефицит фибриногена	Врожденный (рец.); ДВС-синдром, повреждение паренхимы печени
II Протромбин	Печень (вит. K)	72	1,4	α_1 -Глобулин, профермент тромбина (протеаза)	Гипопротромбинемия	Врожденный (рец.); повреждения печени, недостаток витамина K; ДВС-синдром
III Тканевой фактор	Клетки субэндотелиальных тканей	30		Гликопротеин, образует комплекс с фосфолипидами; активен во внешнем пути свертывания крови		
IV Ca^{2+}			2500	Необходим для активации большей части факторов свертывания		
V Проакцептерин	Печень	330	0,03	Растворимый β -глобулин, связывается с мембранный тромбоцитов; активируется Па и Ca^{2+} ; Па – один из активаторов протромбина, часть протромбиназы	Параагемофилия, гипопротакцептеринемия	Врожденный (рец.); болезни печени
VI: исключен, является активированным фактором V						
VII Проконвертин	Печень (вит. K)	63	0,03	α -Глобулин, проэнзим (протеаза); VIIa вместе с III и Ca^{2+} активирует фактор X во внешнем пути свертывания крови	Гипопроконвертинемия	Врожденный (рец.); недостаток витамина K
VIII Антитело к антигемофильтрующему глобулину	Эндотелий	260–10 000 (полимерный комплекс с vWF)	<0,0004	β_2 -Глобулин, образует комплекс с vWF; активируется Па и Ca^{2+}	Гемофилия A (классическая гемофилия)	Врожденный (Х-хром.-рец.)
				VIIIa – кофактор, необходимый для превращения X в Xa	Болезнь Виллебранда	Врожденный (в основном дом.)

Окончание табл. А6

Фактор, (сионим)	Место	ММ (кДа)	С _{плазма} (мкМ)	Свойства, функция	Синдром при дефиците	
					Название	Причины
IX Фактор Крист- маса	Печень (вит. К)	57	0,09	α ₁ -Глобулин, контактчувствительный профермент (протеаза); IXa в комплексе с фосфолипидами, VIIa и Ca ²⁺ активирует фактор X во внутреннем пути свертывания крови	Гемофилия В	Врожденный (Х-хром.-рец.)
X Фактор Стюар- та-Прауэра	Печень (вит. К)	60	0,2	α ₁ -глобулин, профермент (протеаза); Ха — один из активаторов протромбина, часть протромбиназы	Дефицит фак- тора X	Врожденный (рец.)
XI Фактор Розенталия, плазменный предшественник тромбопластина	Печень	160 (гомоди- мер)	0,034	Большой димерный гликопротеин, контактчувствительный профермент (протеаза); вместе с Ca ²⁺ активирует фактор IX	Гемофилия С	Врожденный (рец.). ДВС-синдром
XII Фактор Хаге- мана	Печень	80	0,45	β-Глобулин, контактчувствительный профермент (протеаза); активируется калликренином	Синдром Хаге- мана (клиниче- ские проявле- ния наименее яявные)	Врожденный (рец.). ДВС-синдром
XIII Фибринстаби- лизирующий фактор	Мегака- риоциты, макрофаги	320	0,03	β-Глобулин, тетramerный гликопротеин, профермент (трансглутаминаза)	Дефицит фак- тора XIII	Врожденный (рец.). ДВС-синдром
		320		XIIIa завершает формирование фибринового сгустка		
Прекалликреин	Печень	90	0,34	β-Глобулин, профермент (протеаза); активируется XIIa; калликреин обеспечивает активацию XII и XI	Клинические проявления неявные	Врожденный
Высокомо- лекулярный кининоген	Печень	160	0,5	α-Глобулин; участвует в активации XII и XI	Клинические проявления неявные	Врожденный

а — Активная форма; Место — наиболее важное место синтеза; ММ — молекулярная масса; С_{плазма} — средняя концентрация в плазме крови; (рец.) — аутосомно-рецессивный тип наследования; (Х-хром.-рец.) — Х-спепленный рецессивный тип наследования; дом. — аутосомно-доминантный тип наследования; vWF — фактор фон Виллебранда; (вит. К) — витамин К-зависимый

Глава 33. Регуляция дыхания

Таблица А7. Рефлексы верхних дыхательных путей и легких

Рецепторы	Локализация	Диаметр волокна. Скорость проведения	Афферентный нерв	Адекват- ный стимул	Рефлекс	Функция
Носовая по- лость	Субмукоза	1–4 мкм 5–25 м/с	Тройничный. Обонятельный	Mех. Хим.	+++Вдох +++Выдох -ЧСС	Чихание
Носоглотка	Субмукоза	1–4 мкм 5–25 м/с	Языкоглоточ- ный	Mех.	++Вдох +Бронходилатация ++ Мышцы брюшной стенки	Аспирация
Гортань	Субэпителий	1–4 мкм 5–25 м/с	Vagus	Mех. Хим.	+++Вдох +++Выдох +Бронхоконстрикция ++ Мышцы брюшной стенки	Кашель
Трахея	Субэпителий	1–4 мкм 5–25 м/с	Vagus	Mех. (Хим.)	+++Вдох +++Выдох ++ Мышцы брюшной стенки +Бронхоконстрикция	Кашель

Окончание табл. A7

Рецепторы	Локализация	Диаметр волокна. Скорость проведения	Афферентный нерв	Адекватный стимул	Рефлекс	Функция
Бронхи. Иrrитантные рецепторы	Субэпителий, эпителий	1–4 мкм 5–25 м/с	Вагус	Мех. Хим.	+++ Вдох – Выдох ++ Мышцы брюшной стенки + Бронхоконстрикция	Рефлекс Хэда
Бронхи. Рецепторы растяжения	<i>Lamina propria</i> (собственная пластина)	4–6 мкм 25–60 м/с	Вагус	Мех. Хим.	– Вдох ++ Выдох	Рефлекс Геринга– Брейера
Альвеолы	Юкстакапилляры	<1 мкм 1 м/с	Вагус	Мех. Хим. Отек	– Вдох – ЧСС – Моторика	J-рефлекс

Глава 38. Функционирование желудочно-кишечного тракта

Таблица А8. Некоторые гормоны, гормоноподобные пептиды и нейропептиды желудочно-кишечного тракта

Гормон (пептид)	Место синтеза	Стимул к секреции	Основные эффекты (выборочно)	Внутриклеточные посредники
Гастрин	G-клетки (антральный отдел желудка, 12-перстная кишка)	Продукты распада белков в желудке, растяжение стенок желудка, активация вагуса (GRP)	Секреция HCl↑ Секреция пепсиногена↑ Утолщение слизистой оболочки↑ Моторика желудка↑	PLC+
Холецистокинин (ХЦК)	I-клетки (12-перстная кишка, тощая кишка), нейромедиатор вставочных нейронов в ЭНС	Продукты распада белков и длинноцепочечных жирных кислот в 12-перстной кише	Секреция ферментов поджелудочной железы↑ Сокращение желчного пузыря↑ Расслабление сфинктера Одди Усиление эффектов секретина Секреция пепсиногена↑ Замедление эвакуации пищи из желудка, «гормон насыщения» (в ЦНС)	PLC+
Секретин	S-клетки (12-перстная кишка, тощая кишка)	pH < 4 в 12-перстной кише, соли желчных кислот в 12-перстной кише↑	Секреция HCO_3^- в поджелудочной железе и желчных протоках↑ Секреция HCl↓ Секреция пепсиногена↑ Замедление эвакуации пищи из желудка	AC+
ГИП	K-клетки (12-перстная кишка, тощая кишка)	Глюкоза, жирные кислоты и аминокислоты в 12-перстной кише↑	Секреция инсулина↑ (глюкозависимый инсулинотропный пептид) Секреция HCl↓ Моторика желудка↓	AC+
ВИП	Нервные окончания (НАНХ)	Активацияenterальных нервов	Моторика ЖКТ↓ Секреция HCl↓ Кишечная секреция↑ Возбуждающий медиатор для клеток желез и вазодилатирующих нейронов, тормозящий медиатор для мотонейронов	AC+
Глюкагоноподобный пептид-1 (энтровер-глюкагон, GLP-1)	L-клетки (подвздошная кишка, ободочная кишка)	Глюкоза, жирные кислоты в подвздошной кише↑	Рост слизистой оболочки↑ Секреция HCl↓ Секрет поджелудочной железы↓ Моторика кишечника↓	AC+
Соматостатин	D-клетки (поджелудочная железа, тонкий кишечник, желудок). Нервные окончания	Жирные кислоты, пептиды и соли желчных кислот в тонком кишечнике↑	Секреция желудочного сока↓ Голодная моторика↓ Высвобождение гастролина, ВИП, мотилина, ХЦК и секретина («общее торможение»)	AC-
Мотилин	M-клетки (12-перстная кишка, тощая кишка)	pH↓ и жирные кислоты↑ в 12-перстной кише	Голодная моторика↑ Ускорение эвакуации пищи из желудка	?

Окончание табл. А8

Гормон (пептид)	Место синтеза	Стимул к секреции	Основные эффекты (выборочно)	Внутриклеточные посредники
Нейротензин	N-клетки (подвздошная кишка). Нервные окончания	Жирные кислоты в тонком кишечнике↑	Секреция желудочного сока↓ Секрет поджелудочной железы↑	AC-, PLC+
Панкреатический полипептид	F-клетки (поджелудочная железа)	Продукты распада белков в тонком кишечнике↑ Активация вагуса	Секрет поджелудочной железы↓ Моторика кишечника↓	?
Нейропептид Y	Нервные окончания (комедиатор норадреналина)	Активация энтеральных нервов	Снижение кровоснабжения в области чревного нерва	PLC+
Субстанция Р	Нервные окончания	Активация энтеральных нервов	Моторика кишечника↑	PLC+
GRP	Нервные окончания	Активация энтеральных нервов	Высвобождение гастринаБ	PLC+
Опиоидные пептиды*	Нервные окончания (НАНХ)	Активация энтеральных нервов (торможение высвобождения АЦХ)	Пропульсивная перистальтика↓ Кишечная секреция↓ Тонус сфинктеров↑	AC-
Грелин	P/D1-клетки (желудок). E-клетки (островки Лангерганса в поджелудочной железе)	Глюкоза в желудке↓	Приемы пищи↑ Энергообмен↓ Эвакуация пищи из желудка↑ Секреция HCl↑ Высвобождение СТГ↑ Антагонист лептина	PLC+
Инкретины ГИП (см. выше) GLP-1	L-клетки слизистой тонкого кишечника	Глюкоза в тонком кишечнике	Секреция инсулина↑ Секреция глюкагона↓ Эвакуация пищи из желудка↓ Уменьшение аппетита	AC+

* — β-эндорфин, энкефалин, динорфин.

↓ — снижение; ↑ — повышение; + — активация; — — торможение

ГИП — гастроингибирующий пептид; ВИП — вазоактивный интестинальный пептид; GRP — *gastrin releasing peptide* (бомбезин); СТГ — гормон роста; АС — аденилатциклаза; АЦХ — ацетилхолин; PLC — фосфолипаза С; ЭНС — энтеральная нервная система; GLP-1 — *glucagon-like peptide-1*.**Таблица А9.** Некоторые гидролитические ферменты в составе секрета поджелудочной железы

Профермент	Фермент	Субстрат	Сайт расщепления	Продукты
А. Эндопептидазы				
Трипсиноген	Трипсин	Белки, полипептиды	Arg- и Lys-связи	Олигопептиды
Химотрипсиноген	Химотрипсин	Белки, полипептиды	Phe-, Тиг- и Тгр-связи	Олигопептиды
Проэластаза	Эластаза	Эластин (в первую очередь), белки	Gly-, Ala-, Val- и Ile-связи	Олигопептиды
Б. Экзопептидазы				
Прокарбоксипептидаза А	Карбоксипептидаза А	Поли-, олигопептиды	Расщепление Phe-, Тиг- и Тгр-связей на C-конце	Олигопептиды, аминокислоты
Прокарбоксипептидаза В	Карбоксипептидаза В	Поли-, олигопептиды	Расщепление Arg-, Lys- и His-связей на C-конце	Олигопептиды, аминокислоты
Проаминопептидаза	Аминопептидаза	Поли-, олигопептиды	Отщепление аминокислот с N-конца	Олигопептиды, аминокислоты
В. Липазы				
	Липаза (колипаза + ТАГ-липаза)	Триацилглицериды	Эфиры жирных кислот в положении 1 и 3	Жирные кислоты, 2-моноацилглицерол
Проfosфолипаза А	Фосфолипаза А	Фосфолипиды	Эфиры жирных кислот в положении 2	Жирные кислоты, лизолецитин
	Холестеролэстераза	Эфиры холестерола (и другие эфиры жирных кислот, например МАГ)	Эфирные связи	Холестерол, жирные кислоты

Окончание табл. А9

Профермент	Фермент	Субстрат	Сайт расщепления	Продукты
I. Карбогидразы				
	α -Амилаза	Крахмал, гликоген	1,4- α -гликозидная связь	Олигосахариды, мальтоза
D. Рибонуклеазы				
	Рибонуклеаза	РНК	Фосфодиэфирная связь	Нуклеотиды
	Дезоксирибонуклеаза	ДНК	Фосфодиэфирная связь	Нуклеотиды

Таблица А10. Важные механизмы всасывания и трансэпителиального транспорта в кишечнике

	Апикальная мембрана	Базолатеральная мембрана	Основное место всасывания
Моносахариды			
Глюкоза, галактоза	Na^+ -симпортер (SGLT1)	Опосредовано транспортером (GLUT2)	Верхняя часть тонкого кишечника
Фруктоза	Опосредовано транспортером (GLUT5)	Опосредовано транспортером (GLUT2)	
Продукты протеолиза			
Три- и дипептиды	H^+ -симпортер (PepT1)	H^+ -симпортер	Верхняя часть тонкого кишечника
Основные AA ⁺ , цистин	Антисимпортер (b^{0+})	Антисимпортер ($y^+\text{L}$)	
Нейтральные AA ⁰	Na^+ -симпортер (B^0)	Na^+ -симпортер	
Кислые AA ⁻	Na^+/H^+ -симпортер ($X_{\text{AG}-}$)	Опосредовано транспортером	
Иминокислоты	Na^+/Cl^- -симпортер (I)	Na^+ -симпортер	
β -Аминокислоты	Na^+/Cl^- -симпортер (β)	Опосредовано транспортером	
Продукты липолиза			
Коротко-, среднепропеченные СЖК, глицерин	Диффузия	Экзоцитоз (в составе хиломикронов)	Верхняя часть тонкого кишечника
Длинноцепочечные СЖК, моноацилглицериды	Опосредовано транспортером (FATP-2, транслоказа жирных кислот)		
Холестерин	Переносчик стеролов (NPC1L1)		
Желчные кислоты	Na^+ -симпортер (ASBT)	Na^+ -симпортер, анионный обменник, первично активный транспорт	Подвздошная кишка
Электролиты			
Na^+	Na^+ , субстрат-симпортер Na^+/H^+ -антисимпортер (NHE3) Na^+ -каналы (ENaC)	Na^+/K^+ -АТФаза	Тощая кишка ¹ 12-перстная кишка, подвздошная кишка, проксимальная часть толстого кишечника Дистальная часть толстого кишечника
K^+	H^+/K^+ -АТФаза	K^+ -каналы	Дистальная часть толстого кишечника ²
Cl^-	$\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -антисимпортер (DRA)	Cl^- -каналы	Подвздошная кишка, толстый кишечник ²
HCO_3^-	Диффузия CO_2 в клетки	$\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -антисимпортер (AE), $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -симпортер (NBC1)	Тощая кишка
Ca^{2+}	Ca^{2+} -каналы (Cat1)	Ca^{2+} -АТФаза, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антисимпортер (NCX3)	12-перстная кишка ³
Mg^{2+}	Mg^{2+} -канал	$\text{Mg}^{2+}/\text{Na}^+$ -антисимпортер, Mg^{2+} -АТФаза	Весь тонкий кишечник

Окончание табл. A10

	Апикальная мембрана	Базолатеральная мембрана	Основное место всасывания
HPO_4^{2-} , H_2PO_4^-	Na^+ -фосфатный-симпортер (NaPi II)	Фосфатные каналы (?)	Верхняя часть тонкого кишечника
Железо			
Fe^{2+}	$\text{Fe}^{2+}, \text{H}^+$ -симпортер (DMT1=DCT1)	Опосредовано транспортером (ферропортин, IREG1)	12-перстная кишка
Гем	Эндоцитоз		
Трансферрин-Fe	Рецепторопосредованный эндоцитоз		
Водорастворимые витамины			
C, биотин, пантотеновая кислота	Na^+ -симпортер	Опосредовано транспортером	Верхняя часть тонкого кишечника ⁴
Ниацин	H^+ -симпортер	?	
Фолиевая кислота	Фолат $^-, \text{H}^+$ -симпортер	Опосредовано транспортером	
B_{12}	Рецепторопосредованный эндоцитоз	Экзоцитоз	Подвздошная кишка
$\text{B}_1, \text{B}_2, \text{B}_6$	Опосредовано транспортером	Опосредовано транспортером	Верхняя часть тонкого кишечника
Жирорастворимые витамины			
A (ретинол), D, E, K ₂ (в мицеллах)	Диффузия	Экзоцитоз (в составе хиломикронов)	Верхняя часть тонкого кишечника
Вода	H_2O -каналы (AQP)	AQP	На всем протяжении

AA — аминокислоты, СЖК — свободные жирные кислоты.

¹ Всасывание в верхней части тонкого кишечника между приемами пищи преимущественно пассивно путем *растворного привлечения*.² Всасывание в верхней части тонкого кишечника преимущественно межклеточно путем диффузии и *растворного привлечения*.³ При низком уровне Ca^{2+} ; при высоком преобладает пассивный межклеточный транспорт в тонком кишечнике.⁴ При высоких концентрациях всасывание также происходит межклеточно путем диффузии.

A2 Словарь сокращений

5-HT	— 5-гидрокситриптомин (серотонин)	TNF α	— фактор некроза опухоли (ФНО)	НАДН	— восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
α -MSH	— α -меланоцитстимулирующий гормон	VEGF	— эндотелиальный фактор роста сосудов	НАДФН	— никотинамидадениндинуклеотидфосфат
AaDO ₂	— альвеолярно-артериальная разница по кислороду	VTA	— вентральная тегментальная область в среднем мозге	НПВС	— нестероидные противоспазмические средства
AIC	— агранулярная островковая кора	vWF	— фактор фон Виллебранда	ОЕЛ	— общая емкость легких
ANP	— натрийуретический пептид А-типа	АВ	— атриовентрикулярный	ОПС	— общее периферическое сопротивление
Bk	— брадикинин	АД	— артериальное давление	ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за 1 с
BNP	— натрийуретический пептид В-типа	АДГ	— антидиуретический гормон	ПАВ	— поверхностноактивные вещества
BOLD	— зависимый от уровня О ₂ в крови	АДФ	— аденоzinидифосфат	ПД	— потенциал действия
CNP	— натрийуретический пептид С-типа	АКТГ	— адренокортикотропный гормон	ПКА	— протеинкиназа А (РКА)
CRE	— цАМФ-зависимый элемент	АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ПКП	— потенциал концевой пластиинки
CREB	— белок, связывающий цАМФ-зависимый элемент	АР	— <i>area postrema</i>	ПКС	— протеинкиназа С (РКС)
ENaC	— эпителиальные натриевые каналы	АТФ	— аденоzinитрифосфат	ПОО	— преоптическая область
GALT	— лимфоидная ткань, ассоциированная с ЖКТ	АХЭ	— ацетилхолинэстераза	ПП	— панкреатический пептид
GIC	— гранулярная островковая кора	АЦ	— аденилаткиназа	ППТ	— почечный плазмоток
GLP	— глюкозависимый инсулинотропный полипептид	АцХ	— ацетилхолин	ПРФМ	— парамедианная ретикулярная формация моста (PPRF)
GLP-1	— глюкагоноподобный пептид	АЧТВ	— активированное частичное тромболастиновое время	ПТГ	— паратгормон
Glu	— глутамат	ВДГ	— вентральное дыхание группы (VRG)	ПФК	— префронтальная кора
HbF	— зародышевый (фетальный) гемоглобин	ВИП	— вазоактивный интестинальный пептид	ПЯНГ	— полиморфноядерные нейтрофильные гранулоциты
HCN	— цианистый водород	ВИП	— вазоактивный интестинальный полип	РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
HETE	— гидроксиэйкозатетраеновая кислота	ВЛМ	— вентролатеральный продолговатый мозг	РВ	— парабрахиальное ядро
HVL	— передняя доля гипофиза	ВМПФК	— вентромедиальная кора	PEEP	— положительное давление в конце выдоха
IP ₃	— инозитолтрифосфат	ВПСП	— возбуждающий постсинаптический потенциал	РНК	— рибонукleinовая кислота
IRH	— ингибирующий рилизинг-гормон	ВПСТ	— возбуждающий постсинаптический ток	РСБ	— ретинолсвязывающий белок
MCV	— средний объем эритроцитов	ВРП	— возбуждающее рецептивное поле	САД	— среднее артериальное давление
MLCK	— киназа легких цепей миозина	ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота	СамК	— кальмодулинзависимая киназа
MLCP	— фосфокиназа миозина	ГАЭ	— гормон-акцепторный механизм	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
NDNV	— дорсальное ядро блуждающего нерва	ГТФ	— гуанозинтрифосфат	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
NEP	—нейтральная эндопептидаза	ДВД	— долговременная депрессия	СР	— саркоплазматический ретикулум
NGF	— фактор роста нервов	ДВП	— долговременная потенциация	ССП	— связанные с событиями потенциалы
NMDA	— N-метил-D-аспартат	ДКМ	— дилатационная кардиомиопатия	ТВ	— тромбиновое время
NOS	— NO-синтаза	ДЛПФК	— дорсолатеральная кора	ТГ	— тирозингидроксилаза
NRM	— большое ядро шва	ЕЕТ	— эпоксиэйкозатетраеновая кислота	ТКП	— ток концевой пластиинки
NST	— ядра терминального стриатума	ЕРО	— эритропоэтин	ТКР	— Т-клеточный receptor
NTS	— ядро одиночного пути	ЖЕЛ	— жизненная емкость легких	ТМС	— транскринальная магнитная стимулация
PAG	— перикарведуктальное серое вещество (ПСВ)	ЗВП	— зрительные вызванные потенциалы	ТП	— тельца Пачини
PDGF	— тромбоцитарный фактор роста сосудов	ИМТ	— индекс массы тела	ТПСП	— тормозный постсинаптический потенциал
PDK	— фосфатидилинозитолзависимая киназа	ИОГ	— интрапракортикальный объем газа	ТРО	— тромбопоэтин
PGE ₂	— простагландин E ₂	ИРП	— ингибиторное рецептивное поле	ТТГ	— тиреотропный гормон
PGH ₂	— простагландин H ₂	КПД	— коэффициент полезного действия	ТТК	— тетрадотоксин
PLC	— фосфолипаза С	КРФ	— кортикотрофиринилизинг-фактор	ФЖЕЛ	— жизненная емкость легких при форсированном выдохе
PVH	— паравентрикулярное гипоталамическое ядро	ЛГ	— латеральный гипоталамус	ФМРТ	— функциональная магнитно-резонансная томография
PVN	— паравентрикулярное гипоталамическое ядро	ЛГ	— лютеинизирующий гормон	ФНО	— фактор некроза опухоли
RVLM	— ростральный вентролатеральный продолговатый мозг	ЛГО	— латеральная гипоталамическая область	ФОЕ	— функциональная остаточная емкость легких
RVLM	— ростровентральные зоны продолговатого мозга	ЛКТ	— латеральное коленчатое тело	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
SCN	— супрахиазматическое ядро	ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
SEP	— соматосенсорные вызванные потенциалы	ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	ХЦК	— холецистокинин
SMR	— сенсомоторный ритм	МНС	— главный комплекс гистосовместимости	ЦВД	— центральное венозное давление
SOD	— супероксиддисмутаза	МОС	— минутный объем сердца	ЦНС	— центральная нервная система
SRH	— стимулирующий рилизинг-гормон	МП	— мембранный потенциал	ЦОГ	— циклооксигеназа
SST	— соматостатин	МРФ	— мезэнцефальная ретикулярная формация (MRF)	ЭКоГ	— электрокортиковограмма
STT	— спиноталамический тракт	МСН	— среднее содержание гемоглобина в эритроцитах	ЭОЛГ	— электроольфактограмма
SWS	— медленноволновой сон	МЭГ	— магнитоэнцефалограмма	ЭР	— эндоплазматический ретикулум
TGF	— фактор роста опухоли			ЭЭГ	— электроэнцефалограмма

А3 Единицы измерения и физиологические нормы

Определение основных единиц измерения

• Метр

Метр — это расстояние, которое преодолеет свет в вакууме за $1/299\,792\,458$ секунды.

• Килограмм

Килограмм — это мера измерения массы; это масса международного стандарта килограмма.

• Секунда

Секунда — это время, равное $9\,192\,631\,770$ периодам излучения, соответствующего переходу между двумя сверхтонкими уровнями основного состояния атома ^{113}Cs .

• Ампер

Ампер — это сила неизменяющегося тока, который при прохождении по двум параллельным прямолинейным проводникам бесконечной длины и ничтожно малой площади кругового поперечного сечения, расположенным в вакууме на расстоянии 1 м один от другого, вызвал бы на каждом участке проводника длиной 1 м силу взаимодействия, равную $2 \cdot 10^{-7}$ Ньютона.

• Кельвин

Кельвин — это единица термодинамической температуры, $1/273,16$ часть термодинамической температуры тройной точки воды.

• Моль

Моль — это количество вещества системы, содержащей столько же структурных элементов, сколько содержится атомов в ^{12}C массой 0,012 кг. При применении моля структурные элементы должны быть специфицированы и могут быть атомами, молекулами, ионами, электронами и другими частицами или специфицированными группами частиц.

• Кандела

Кандела — это сила света в заданном направлении источника, испускающего монохроматическое излучение частотой $540 \cdot 10^{12}$ Гц, энергетическая сила света которого в этом направлении составляет $1/683$ Вт на стерadian^a.

Производные единицы

Из основных единиц измерения можно получить все другие единицы измерения различных параметров. Некоторые из них представлены в таблице 2. Численные значения величин, представленные в таблицах 1 и 2, часто содержат степени 10 как множители. Для упрощения информации наиболее часто используемые степени 10 обозначают соответствующими приставками (табл. 3), которые добавляют к названию единицы измерения. В таблицах 5 и 6 представлены важные примеры перевода различных единиц измерения друг в друга.

Таблица 1. Основные единицы измерения СИ, названия и обозначения

СИ — Международная система единиц

Величина (основная единица измерения СИ)	Название	Обозначение
Длина	Метр	м
Масса	Килограмм	кг
Время	Секунда	с
Сила электрического тока	Ампер	А
Термодинамическая температура	Кельвин	К
Количество вещества	Моль	моль
Сила света	Кандела	кд

Таблица 2. Важные производные единицы измерения, названия и обозначения

Величина (единица измерения СИ)	Название	Обозначение	Определение
Частота	герц	Гц	с^{-1}
Сила	ньютон	Н	$\text{м} \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$
Давление	паскаль	Па	$\text{м}^{-2} \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$ ($\text{Н} \cdot \text{м}^{-2}$)
Энергия	джоуль	Дж	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$ ($\text{Н} \cdot \text{м}$)
Мощность	ватт	Вт	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3}$ ($\text{Дж} \cdot \text{с}^{-1}$)
Электрический заряд	кулон	Кл	А · с
Электрическая разность потенциалов (напряжение)	вольт	В	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3} \cdot \text{А}^{-1}$ ($\text{Вт} \cdot \text{А}^{-1}$)
Электрическое сопротивление	ом	Ом	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3} \cdot \text{А}^{-2}$ ($\text{В} \cdot \text{А}^{-1}$)
Электрическая проводимость	сименс	См	$\text{м}^{-2} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^2 \cdot \text{А}^2$ (Ом^{-1})
Электрическая емкость	фарад	Ф	$\text{м}^{-2} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^4 \cdot \text{А}^2$ ($\text{Кл} \cdot \text{В}^{-1}$)
Магнитный поток	вебер	Вб	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2} \cdot \text{А}^{-1}$ ($\text{В} \cdot \text{с}$)
Магнитная индукция	tesла	Тл	$\text{кг} \cdot \text{с}^{-2} \cdot \text{А}^{-1}$ ($\text{Вб} \cdot \text{м}^{-2}$)
Индуктивность	генри	Ги	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2} \cdot \text{А}^{-2}$ ($\text{В} \cdot \text{с} \cdot \text{А}^{-1}$)
Световой поток	люмен	лм	кд · ср
Освещенность	люкс	лк	$\text{кд} \cdot \text{ср} \cdot \text{м}^{-2}$ ($\text{лм} \cdot \text{м}^{-2}$)
Активность радиоактивного источника	беккерель	Бк	с^{-1}

Таблица 3. Часто используемые степени десяти, приставки и их обозначения

Мно- житель	При- ставка	Обозна- чение	Мно- житель	При- ставка	Обозна- чение
10^{-1}	деци	д	10	дека	да
10^{-2}	санти	с	10^2	гекто	г
10^{-3}	милли	м	10^3	кило	к
10^{-6}	микро	мк	10^6	мега	М
10^{-9}	нано	н	10^9	гига	Г
10^{-12}	пико	п	10^{12}	тера	Т
10^{-15}	фемто	ф	10^{15}	пета	П

Таблица 4. Единицы измерения, не входящие в СИ, но допустимые для использования

Название (единицы измерения)	Обозна- чение	Величина в единицах СИ
Грамм	г	$1 \text{ г} = 10^{-3} \text{ кг}$
Литр	л	$1 \text{ л} = 1 \text{ дм}^3$
Минута	мин	$1 \text{ мин} = 60 \text{ с}$
Час	ч	$1 \text{ ч} = 3,6 \text{ кс}$
Сутки	сут.	$1 \text{ сут.} = 86,4 \text{ кс}$
Градус Цельсия	°C	$1 \text{ }^\circ\text{C} = T - 273,15$

Таблица 5. Конвертация единиц измерения

От традиционных единиц измерения концентрации (г%, мг%, мг-экв/л) к единицам СИ с массовой (г/л) и молярной (мМ, мкМ) концентрацией.

* — При определении молярной концентрации гемоглобина за основу берут относительную молекулярную массу мономеров гемоглобина.

	1 г% =	1 г% =
Белок плазмы	10 г/л	
Гемоглобин	10 г/л	0,621 мМ*
	1 мг% =	1 ммолъ-экв/л =
Натрий	0,4350 мМ	1,0 мМ
Калий	0,2558 мМ	1,0 мМ
Кальций	0,2495 мМ	0,5 мМ
Магний	0,4114 мМ	0,5 мМ
Хлор	0,2821 мМ	1,0 мМ
Глюкоза	0,0555 мМ	
Холестерин	0,0259 мМ	
Билирубин	17,10 мкМ	
Креатинин	88,40 мкМ	
Мочевая кислота	59,48 мкМ	

Таблица 6. Конвертация единиц измерения

Из единиц измерения СИ в традиционные единицы

Величина	Конвертация единиц измерения	
Сила	$1 \text{ дин} = 10^{-5} \text{ Н}$ $1 \text{ кгс} = 9,81 \text{ Н}$	$1 \text{ Н} = 10^5 \text{ дин}$ $1 \text{ Н} = 0,102 \text{ кгс}$
Давление	$1 \text{ см водн. ст.} = 98,1 \text{ Па}$ $1 \text{ мм рт. ст.} = 133 \text{ Па}$ $1 \text{ атм} = 101 \text{ кПа}$ $1 \text{ бар} = 100 \text{ кПа}$	$1 \text{ Па} = 0,0102 \text{ см водн. ст.}$ $1 \text{ Па} = 0,0075 \text{ мм рт. ст.}$ $1 \text{ Па} = 0,0099 \text{ атм}$ $1 \text{ Па} = 0,01 \text{ бар}$
Энергия (Работа) (Теплота)	$1 \text{ эрг} = 10^{-7} \text{ Дж}$ $1 \text{ кгс} \cdot \text{м} = 9,81 \text{ Дж}$ $1 \text{ кал} = 4,19 \text{ Дж}$	$1 \text{ Дж} = 10^7 \text{ эрг}$ $1 \text{ Дж} = 0,102 \text{ кгс} \cdot \text{м}$ $1 \text{ Дж} = 0,239 \text{ кал}$
Мощность (Теплопроизводительность) (Энергетический обмен)	$1 \text{ кгс} \cdot \text{м/с} = 9,81 \text{ Вт}$ $1 \text{ л. с.} = 736 \text{ Вт}$ $1 \text{ ккал/ч} = 1,16 \text{ Вт}$ $1 \text{ ккал/сут.} = 0,0485 \text{ Вт}$ $1 \text{ кДж/сут.} = 0,0116 \text{ Вт}$	$1 \text{ Вт} = 0,102 \text{ кгс} \cdot \text{м/с}$ $1 \text{ Вт} = 0,00136 \text{ л. с.}$ $1 \text{ Вт} = 0,860 \text{ ккал/ч}$ $1 \text{ Вт} = 20,6 \text{ ккал/сут.}$ $1 \text{ Вт} = 86,4 \text{ кДж/сут.}$
Вязкость	$1 \text{ П} = 0,1 \text{ Па} \cdot \text{с}$	$1 \text{ Па} \cdot \text{с} = 10 \text{ П}$

Кровь

Объем крови	σ	4500 мл
	φ	3600 мл
Гемоглобин	σ	14–18 г/дл
	φ	12–16 г/дл
Гематокрит	σ	41–50%
	φ	37–46%
Эритроциты	σ	$4,6\text{--}5,9 \cdot 10^6/\text{мкл}$
	φ	$4,0\text{--}5,2 \cdot 10^6/\text{мкл}$
MCV (средний объем эритроцитов)		80–96 мкм ³
MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците)		27–34 пг/кл
MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците)		30–36 г/дл
Средний диаметр эритроцитов		7,2–7,8 мкм
СОЭ (скорость оседания эритроцитов)	σ	3–9 мм/ч
	φ	6–11 мм/ч
Ретикулоциты		4–15%
Лейкоциты, общее содержание		$3,8\text{--}9,8 \cdot 10^3/\text{мкл}$
— нейтрофилы		40–75%
— эозинофилы		2–4%
— базофилы		0,5–1%
— лимфоциты		20–50%
— моноциты		2–10%
Тромбоциты		$150\text{--}400 \cdot 10^3/\text{мкл}$
Осмоляльность		285–295 мОsm/кг
pH		7,35–7,45
Артериальное насыщение кислородом		95–99%

Гемостаз

Время коагуляции	<6 мин
Фибриноген	200–400 мг/дл
Продукты деградации фибриногена	<10 мкг/мл
Тромбопластиновое или протромбиновое время	11–12,5 с
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	23–35 с
Протромбиновое время	11,8–18,5 с

Гормоны

АКТГ	<13,2 пМ
Альдостерон	3–10 нг/дл
Кальцитонин	♂ <20 пг/мл ♀ <15 пг/мл
Кортизол, утро	6–28 мкг/дл (170–625 нМ)
Кортизол, вечер	2–12 мкг/дл (80–413 нМ)
Гастрин, натощак	<200 нг/л
Паратгормон	<44 М
Активность ренина	0,3–3,3 нг/мл/ч
СТГ, натощак	♂ <5 нг/мл ♀ <10 нг/мл

T ₄ , общий	58–155 нМ
T ₄ , свободный	10–31 пМ
T ₃ , общий	1,2–1,5 нМ
Тестостерон, общий	♂ 300–1000 нг/дл ♀ 20–75 нг/дл
ТТГ	2–10 мкЕд/мл

Электролиты

Na ⁺	135–145 мМ
Cl ⁻	98–106 мМ
HCO ₃ ⁻	22–26 мМ
Основания, общее содержание	48 мМ
K ⁺	3,5–5,0 мМ
Ca ²⁺	1,3–2,8 мМ
Mg ²⁺	0,65–1,1 мМ
Лактат	0,6–1,7 мМ
Fe ²⁺	♂ 8–31 мкМ ♀ 5,4–31 мкМ
Фосфат	0,97–1,45 мМ

Ферменты

Альдолаза	0–8 Ед./мл
α ₁ -Антитрипсин	80–210 мг/дл
Амилаза	35–118 Ед./л
Карбоангидраза	0–35 Ед./мл
КК (креатинкиназа)	<70 ед./л
КК МВ (сердечная)	0–12 Ед./л (<5% от общей КК)
γ-ГТ (γ-глутамилтрансфераза)	<18 Ед./л
АСТ (аспартатаминотрансфераза)	<15 Ед./л
АЛТ (аланинаминотрансфераза)	<17 Ед./л
Лейкоцитарная щелочная фосфатаза (LAP)	♂ 80–200 Ед./мл ♀ 75–185 Ед./мл
ЛДГ (лактатдегидрогеназа)	120–240 Ед./л
Липаза	2,3–50 Ед./дл (0,4–8,34 мккат/л)
5'-нуклеотидаза	2–16 Ед./л (0,03–0,27 мккат/л)
Щелочная фосфатаза	38–126 Ед./л (0,63–2,1 мккат/л)
Кислая фосфатаза	0–0,7 Ед./л (0–11,6 мккат/л)

Жиры, кетоновые тела

Ацетоацетат	0,2–1 мг/дл
Цитрат	1,7–3 мг/дл
Холестерин, общий	<200 мг/дл
Холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)	<130 мг/дл
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)	♂ >45 мг/дл ♀ >55 мг/дл
Желчные кислоты, общие, натощак	0,3–2,3 мкг/мл
Кетоны, общие	0,5–1,5 мг/дл
Оксалат	1,0–2,4 мкг/мл (11–27 мкМ)
Триглицериды, натощак	<250 мг/сут.

Билирубин

Билирубин, общий	0,1–1 мг/дл
прямой	0,1–0,3 мг/дл
непрямой	0,2–0,8 мг/дл

Глюкоза

Глюкоза	45–96 мг/дл (2,5–5,3 мМ)
Пороговое значение при сахарном диабете	<140 мг/дл (<7,8 мМ)

Соединения, связанные с мочой

Аммоний	6–47 мКМ
Мочевина	17–42 мг/дл (6–15 мМ)
Мочевая кислота	2,1–8,5 мг/дл
Креатинин	0,4–1,2 мг/дл

Спинномозговая жидкость

Давление (в горизонтальном положении)	10,5 мм рт. ст.
Плотность	1,006–1,008 г/л
Число клеток	<6/мкл
Общий белок	15–45 мг/дл
Глюкоза	50–75 мг/дл (2,4–4,0 мМ)
Иммуноглобулины:	
IgA	0,1–0,3 мг/дл
IgG	0–4,5 мг/дл
IgM	0,01–1,3 мг/дл
Скорость синтеза IgG	от –9,9 до 3,3 мг/сут.
Лейкоциты, общее содержание	<4/мм ³
— лимфоциты	60–70%
— моноциты	30–50%
— нейтрофилы	1–3%
— эозинофилы	редко
— эпендимные клетки	редко

Кал

Жир	<6 г/сут. (2,5–5,5 г/24 ч) (<30,4% сухого веса)
Активность трипсина	Положительная (от 2+ до 4+)
Вес во влажном состоянии	<197,5 г/сут. (74–155 г/сут.)
Сухой вес	<66,4 г/сут. (18–50 г/сут.)

Слюна

Cl ⁻	20–80 мМ
HCO ₃ ⁻	30–50 мМ
Na ⁺	10–130 мМ
K ⁺	20–130 мМ
Объем	0,5–1,5 л/сут.

Функционирование почек, моча

Почечный плазмоток (ППТ)	480–800 мл/мин
СКФ (скорость клубочковой фильтрации)	90–130 мл/мин
Фракция фильтрации (СКФ/ППТ)	0,2
Объем суточной мочи	♂ 0,7–2,7 л/сут. ♀ 0,5–2,3 л/сут.
Осмоляльность мочи	50–1400 мОsm/кг
pH мочи	4,5–8,2
Удельный вес мочи	1,005–1,030
Белок	<150 мг/сут.
Клиренс мочевины	60–100 мл/мин
Доля в моче:	
— мочевина	50–80%
— мочевая кислота	4–10%
— глюкоза	<0,5%
— фосфат	6–20%
— Na ⁺	0,2–1,2%
— K ⁺	3–16%

Желудочный сок

pH	1,5–2
Объем	2–3 л/сут.

Секрет поджелудочной железы

pH (при стимуляции секретином)	7,5–8,8
Объем	2 л/сут.

Желчь

Объем	0,35–1,2 мл/мин
(печеночная желчь)	
(при стимуляции секретином)	
Объем жечного пузыря	50–65 мл

Организм и клетки

Химический состав тела взрослого человека на 1 кг массы (без учета жировых тканей): 720 г воды; 210 г белка; 22,4 г Ca; 12 г P; 2,7 г K; 1,8 г Na; 1,8 г Cl; 0,47 г Mg.

Распределение жидкости в теле человека (на 1 кг массы):

Общее количество жидкости	0,5–0,7 л
Внутриклеточная	0,3–0,4 л
Межклеточная	0,2–0,3 л
Кровь	♂ 69 мл ♀ 65 мл
Плазма	♂ 39 мл ♀ 40 мл

Внутриклеточная концентрация ионов (внеклеточная; см. кровь)	Na ⁺	15 мМ
	K ⁺	140 мМ
	Ca ²⁺	0,0001 мМ
	Mg ²⁺	15 мМ
	Cl ⁻	8 мМ
	HCO ₃ ⁻	15 мМ
	HPO ₄ ²⁻	60 мМ
	SO ₄ ²⁻	10 мМ
	органические кислоты	2 мМ
	белки	6 мМ
	pH	7,1

Сердце и система кровообращения

Масса сердца	250–350 г
Минутный объем (в покое/максимальный)	5–6 л/25 л
Пульс в покое = синусный ритм	60–75 уд./мин
Ритм АВ-узла	40–55 уд./мин
Идиовентрикулярный ритм	25–40 уд./мин
Артериальное давление (по Рива-Рочки)	сист./диаст. 120/80 мм рт. ст.
Легочное артериальное давление	сист./диаст. 20/9 мм рт. ст.
Центральное венозное давление	3–6 мм рт. ст.
Давление в портальной вене	3–6 мм рт. ст.
Объем желудочков в конце диастолы/в конце систолы	120 мл/40 мл
Фракция выброса	0,67 (>0,5)

Регионарный кровоток

	%МО	на 1 г ткани
Сердце	4	0,8 мл/мин
Головной мозг	13	0,5 мл/мин
Почки	20	4 мл/мин
ЖКТ (кровоток в воротной вене печени)	16	0,7 мл/мин
Печень (печеночная артерия)	8	0,3 мл/мин
Скелетные мышцы	21	0,04 мл/мин
Кожа и прочие органы	18	

Скорость распространения пульсовой волны

Аорта	3–5 м/с
Артерии	5–10 м/с
Вены	1–2 м/с

Средняя скорость кровотока

Аорта	0,18 м/с
Капилляры	0,0002–0,001 м/с
Полые вены	0,06 м/с

Максимальная скорость кровотока

Аорта	1 м/с
-------	-------

Максимальная сила тока

Аорта	0,5 л/с
Сопротивление сосудов малого круга	2–12 кПа · с/л
Общее сопротивление	77–150 кПа · с/л

Легкие и транспорт газов

	♂	♀
Общая емкость легких (ОЕЛ)	7 л	6,2 л
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ)	5,6 л	5 л
Дыхательный объем в состоянии покоя	0,6 л	0,5 л
Резервный объем вдоха	3,2 л	2,9 л
Резервный объем выдоха	1,8 л	1,6 л
Остаточный объем легких	1,4 л	1,2 л

Парциальное давление CO₂

Воздух	0,23 мм рт. ст
Альвеолы	39 мм рт. ст.
Артерии	40 мм рт. ст.
Вены	46 мм рт. ст.
Частота дыхания	16 раз/мин
Мертвое пространство	150 мл
Кислородная емкость крови	180–200 O ₂ /л крови (8–9 мМ O ₂ /л крови)
Дыхательный коэффициент	0,84

Парциальное давление O₂

Воздух	159 мм рт. ст
Альвеолы	100 мм рт. ст.
Артерии	95 мм рт. ст.
Центральные вены	40 мм рт. ст.

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программ Adobe Reader версии не ниже 11-й либо Adobe Digital Editions версии не ниже 4.5 для платформ Windows, Mac OS, Android и iOS; экран 10"

Учебное электронное издание

**ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА
с основами патофизиологии**

В двух томах

Том 2

Ведущий редактор канд. биол. наук *В. В. Гейдебрехт*

Художественный редактор *В. А. Прокудин*

Технический редактор *Т. Ю. Федорова*

Корректор *И. Н. Панкова*

Компьютерная верстка: *В. И. Савельев*

Подписано к использованию 11.11.20.

Формат 205×290 мм

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>

Р. Ф. ШМИДТ, Ф. ЛАНГ, М. ХЕКМАНН

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Это фундаментальное руководство, знакомое не одному поколению читателей, написано целым рядом авторитетных ученых. Оно переиздавалось более 30 раз на немецком и английском языках.

В настоящем издании современные сведения по физиологии человека изложены в доступной форме с множеством понятных цветных иллюстраций. Базовая информация по предмету сопровождается описанием клинических случаев и патофизиологических процессов, лежащих в основе различных заболеваний человека.

На протяжении многих десятилетий данный учебник служит почетной цели – готовить студентов-медиков к их ответственной работе.

Для студентов биологических и медицинских специальностей, а также физиологов и врачей. Книга будет полезна также изучающим биофизику, биохимию, фармакологию и психологию.

На русском языке выходит в двух томах.

Краткое содержание 2-го тома

- Кровь и иммунная защита
- Сердце и кровеносная система
- Регуляция внутренней среды организма
- Процесс дыхания
- Обмен веществ, работа, возраст